

Untersuchungen zur Pharmakokinetik
und Wirkung von intramuskulär, oral
und über das Trinkwasser appliziertem
Sulfadimethoxin an Kokzidien-infizierten,
adulten Tauben (*Columba livia* Gmel. 1789,
var. domestica)

Jochen vom Bruch

Aus dem Institut für Geflügelkrankheiten
der Ludwig-Maximilians-Universität München

Leiter: Prof. Dr. Josef Kösters

Untersuchungen zur Pharmakokinetik und Wirkung von
intramuskulär, oral und über das Trinkwasser appli-
ziertem Sulfadimethoxin an Kokzidien-infizierten,
adulten Tauben (*Columba livia* Gmel. 1789, var.
domestica)

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der tiermedizinischen Doktorwürde
der Tierärztlichen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität München

von

Jochen vom Bruch

aus Köln

München 1986

Gedruckt mit Genehmigung der Tierärztlichen Fakultät
der Universität München

Dekan: Prof. Dr. H. Zucker
Referent: Prof. Dr. J. Kösters
Korreferent: Prof. Dr. H.K. Dennig

Tag der Promotion: 28. Februar 1986

1.1	Einleitung	1
1.2	1.2.1	1
1.3	1.3.1	1
1.4	1.4.1	1
1.5	1.5.1	1
1.6	1.6.1	1
1.7	1.7.1	1
1.8	1.8.1	1
1.9	1.9.1	1
1.10	1.10.1	1
1.11	1.11.1	1
1.12	1.12.1	1
1.13	1.13.1	1
1.14	1.14.1	1
1.15	1.15.1	1
1.16	1.16.1	1
1.17	1.17.1	1
1.18	1.18.1	1
1.19	1.19.1	1
1.20	1.20.1	1
1.21	1.21.1	1
1.22	1.22.1	1
1.23	1.23.1	1
1.24	1.24.1	1
1.25	1.25.1	1
1.26	1.26.1	1
1.27	1.27.1	1
1.28	1.28.1	1
1.29	1.29.1	1
1.30	1.30.1	1
1.31	1.31.1	1
1.32	1.32.1	1
1.33	1.33.1	1
1.34	1.34.1	1
1.35	1.35.1	1
1.36	1.36.1	1
1.37	1.37.1	1
1.38	1.38.1	1
1.39	1.39.1	1
1.40	1.40.1	1
1.41	1.41.1	1
1.42	1.42.1	1
1.43	1.43.1	1
1.44	1.44.1	1
1.45	1.45.1	1
1.46	1.46.1	1
1.47	1.47.1	1
1.48	1.48.1	1
1.49	1.49.1	1
1.50	1.50.1	1
1.51	1.51.1	1
1.52	1.52.1	1
1.53	1.53.1	1
1.54	1.54.1	1
1.55	1.55.1	1
1.56	1.56.1	1
1.57	1.57.1	1
1.58	1.58.1	1
1.59	1.59.1	1
1.60	1.60.1	1
1.61	1.61.1	1
1.62	1.62.1	1
1.63	1.63.1	1
1.64	1.64.1	1
1.65	1.65.1	1
1.66	1.66.1	1
1.67	1.67.1	1
1.68	1.68.1	1
1.69	1.69.1	1
1.70	1.70.1	1
1.71	1.71.1	1
1.72	1.72.1	1
1.73	1.73.1	1
1.74	1.74.1	1
1.75	1.75.1	1
1.76	1.76.1	1
1.77	1.77.1	1
1.78	1.78.1	1
1.79	1.79.1	1
1.80	1.80.1	1
1.81	1.81.1	1
1.82	1.82.1	1
1.83	1.83.1	1
1.84	1.84.1	1
1.85	1.85.1	1
1.86	1.86.1	1
1.87	1.87.1	1
1.88	1.88.1	1
1.89	1.89.1	1
1.90	1.90.1	1
1.91	1.91.1	1
1.92	1.92.1	1
1.93	1.93.1	1
1.94	1.94.1	1
1.95	1.95.1	1
1.96	1.96.1	1
1.97	1.97.1	1
1.98	1.98.1	1
1.99	1.99.1	1
2.00	2.00.1	1

<u>Inhaltsverzeichnis</u>	<u>Seite</u>
1. <u>Einleitung</u>	1
2. <u>Literatur</u>	2
2.1. Kokzidien der Taube	2
2.1.1. Verbreitung	2
2.1.2. Spezies	2
2.1.3. Tageszeitliche Schwankung der Oozystenausscheidung	3
2.1.4. Oozystengröße	3
2.1.5. Oozystenhülle	4
2.1.6. Sporulation	4
2.1.7. Endogene Entwicklung	5
2.1.8. Kokzidiose	6
2.1.9. Infektionsquellen und Desinfektion	8
2.1.10. Immunität	8
2.1.11. Physikalische Resistenz der Kokzidienoozysten	9
2.1.12. Therapie und Prophylaxe der Taubenkokzidiose	10
2.2. Sulfonamide	18
2.2.1. Chemie der Sulfonamide	18
2.2.2. Wirkungsmechanismus	20
2.2.3. Resistenz	20
2.2.4. Nebenwirkungen	21
2.2.5. Therapeutisch wirksame Blutkonzentration	22
2.2.6. Sulfadimethoxin	23
2.2.7. Einsatz in der Humanmedizin	23
2.2.8. Einsatz des Sulfadimethoxins bei den Hausstügetieren	24
2.2.9. Einsatz des Sulfadimethoxins beim Geflügel	26
2.2.10. Bemerkungen zur Anatomie der Taube	28
3. <u>Eigene Untersuchungen</u>	29
3.1. Material und Methoden	29
3.1.1. Untersuchte Tiere	29
3.1.2. Haltung der Tiere	29
3.1.3. Fütterung der Tiere	29
3.1.4. Vorhergehende Untersuchungen	29
3.1.5. Kotgewinnung	29
3.1.6. Quantitative Kotuntersuchung	30
3.1.7. Qualitative Kotuntersuchung	30
3.1.8. Infektionsmaterial	30
3.1.9. Künstliche Infektion	31
3.1.10. Intramuskuläre Applikation des Sulfadimethoxin-Natrium	32

3.1.11.	Orale Applikation des Sulfadimethoxin	32
3.1.12.	Applikation des Sulfadimethoxin über das Trinkwasser	32
3.1.13.	Prüfung des klinischen Verhaltens	33
3.1.14.	Blutentnahme	33
3.1.15.	Entnahme von Gewebeproben	33
3.1.16.	Sulfonamid-Nachweis	34
3.1.16.1.	Benötigte Reagentien	34
3.1.16.2.	Sulfonamid-Bestimmung im Blut	34
3.1.16.3.	Untersuchungsablauf	34
3.1.16.4.	Bezugssystem	35
3.1.16.5.	Sulfonamid-Blutbindung	36
3.1.16.6.	Sulfonamid-Bestimmung im Darm und -inhalt	37
3.1.16.7.	Untersuchungsablauf	38
3.1.16.8.	Bezugssystem	38
3.1.17.	Bestimmung des Hämatokritwertes	39
3.1.18.	Histologie	39
3.1.19.	Statistische Auswertung	39
3.2.	Untersuchungsanordnung	40
	Schema : Untersuchungsanordnung	42
4.	<u>Ergebnisse</u>	43
4.1.	Untersuchungsanordnung I	43
4.1.1.	Oozystenausscheidung während der intramuskulären Sulfadimethoxin-Natrium-Therapie	43
4.1.2.	Sulfadimethoxin-Konzentration im Blut Kokzidien-infizierter Tauben nach intramuskulärer Mehrfachbehandlung	46
4.1.3.	Sulfadimethoxin-Konzentration im Darm und -inhalt Kokzidien-infizierter Tauben nach intramuskulärer Mehrfachbehandlung	49
4.1.4.	Hämatokritwerte der infizierten, mit Sulfadimethoxin-Natrium intramuskulär behandelten Tauben im Vergleich zu den unbehandelten	51
4.2.	Untersuchungsanordnung II	52
4.2.1.	Oozystenausscheidung während der oralen Sulfadimethoxin-Therapie	52
4.2.2.	Sulfadimethoxin-Konzentration im Blut Kokzidien-infizierter Tauben nach oraler Mehrfachbehandlung	55
4.2.3.	Sulfadimethoxin-Konzentration im Darm und -inhalt Kokzidien-infizierter Tauben nach oraler Mehrfachbehandlung	58
4.2.4.	Hämatokritwerte der infizierten, mit Sulfadimethoxin oral behandelten Tauben im Vergleich zu den unbehandelten	60

	<u>Seite</u>
4.3.	Untersuchungsanordnung III 61
4.3.1.	Oozystenausscheidung während der Sulfadimethoxin- Trinkwasserbehandlung 61
4.3.2.	Sulfadimethoxin-Konzentration im Blut Kokzidien- infizierter Tauben während der Trinkwassermedikation 64
4.3.3.	Sulfadimethoxin-Konzentration im Darm und -inhalt Kokzidien-infizierter Tauben während der Trinkwassermedikation 67
4.3.4.	Vergleich der Hämatokritwerte der unbehandelten und der über das Trinkwasser behandelten Tauben 68
4.4.	Vergleich der Untersuchungsergebnisse der verschiedenen Applikationsarten 69
4.5.	Ergebnisse der histologischen Untersuchungen 70
5.	<u>Diskussion</u> 71
6.	<u>Zusammenfassung</u> 80
	Summary. 81
	Resumen 82
7.	<u>Literaturverzeichnis</u> 83
8.	<u>Abkürzungsverzeichnis und Umrechnungsschlüssel</u> 96

1. Einleitung

Therapiemaßnahmen müssen sachlich begründbar sein und sich auf Angaben stützen, die für das in Anspruch genommene Medikament und die Tierart, bei der es zur Anwendung kommen soll, erarbeitet wurden.

Solche Angaben sind für die Vertreter der Klasse Aves selten verfügbar und zwingen den Tierarzt zur Umwidmung von Wirkstoffen, die bei der Vielfalt der Arten und unterschiedlichen Stoffwechselverhältnissen zwischen den Spezies zu unliebsamen Überraschungen führen können.

Das Ziel mehrerer Untersuchungen am Institut war es, die Pharmakokinetik verschiedener Antibiotika und Chemotherapeutika an gesunden und infizierten Tauben zu ergründen, da oft Ergebnisse nur für den Menschen und die Hausstügetiere vorlagen. Selbst aus Untersuchungen beim Wirtschaftsgeflügel ist nicht ohne weiteres die Dosierung und Wirkung für die Taube, erst recht nicht für die infizierte Taube zu übernehmen.

Die in der Wirtschaftsgeflügelhaltung aus finanziellen Gründen übliche Bestandsbehandlung über Futter und Trinkwasser kann durch die aufwendigere Einzelbehandlung bei der Taube ersetzt werden. Diese wird als Injektionsbehandlung vom Tierarzt oder in Kapselform vom Taubenhalter durchgeführt.

Dadurch kann mit Sicherheit jedem Tier das Pharmakon zugeführt werden. Verdünnungsfehler, Arzneimittelentmischungen oder Aufnahmeverweigerung durch die Patienten werden vermieden.

Untersuchungen über die Wirkung von Sulfonamiden auf die Kokzidienoozystenausscheidung wurden trotz sich ständig ändernder Resistenzsituation in der letzten Zeit bei der Taube nicht durchgeführt.

Die Pharmakokinetik der Sulfonamide bei dieser Tierart war in den letzten Jahren Bestandteil von verschiedenen Untersuchungen (DORRESTEIN et al., 1984).

AUFINGER (1984) empfahl aufgrund ihrer bei gesunden Tauben erzielten Ergebnisse Sulfadimethoxin zur intramuskulären Mehrfachbehandlung in einer Dosierung von 250 mg/kg KGW.

In der vorliegenden Arbeit sollen nun bei der mit Kokzidien infizierten Taube vergleichend Verträglichkeit, Wirkstoffkonzentration in Blut und Darm und die Wirksamkeit gegen Kokzidien von Sulfadimethoxin untersucht werden.

Die Untersuchungen wurden nicht unter dem Gesichtspunkt von verbindlichen Wartezeiten durchgeführt.

2. Literatur

2.1. Kokzidien der Taube

2.1.1. Verbreitung

Ein häufig bei der koprologischen Untersuchung von Taubenkot festgestellter Endoparasitenbefall ist der mit Kokzidien der Gattung *Eimeria*.

Nach RUPPERT (1925) waren etwa 63 Prozent aller Tauben befallen. HAUSER (1959) wies nach, daß mindestens 55 % aller Brieftauben- und 70 % aller Rassetaubenbestände mit Kokzidien infiziert waren. LÜTHGEN (1961) fand die Protozoen zu 68,27 % in Rassetaubenbeständen. SCUFIN (1966) berichtete von 45,6 % nachgewiesenen Kokzidienoozysten in Tauben-Sammelkotproben einer Reisevereinigung. REHM und HASSLINGER (1969) konnten anhand von Institutsuntersuchungen eine ansteigende Tendenz im Jahr 1968 mit 87,5 % Kokzidien-positiver Taubenkotuntersuchungen feststellen. NIELAND (1974) konnte ebenfalls eine steigende Tendenz 1972 - 1974 von 64 auf 74,5 % feststellen und erklärte dies mit der zunehmenden Konzentration der Bestände auf engstem Raum. Im Gegensatz dazu fand BRÜCHNER (1965) Kokzidienoozysten bei Haustauben in bäuerlicher Haltung bei der Kotuntersuchung zu 22,2 %, bei der Sektion zu 33,3 %. COTTELEER und FAMERÉE (1978) entdeckten im Kot von Haustauben in 30,84 % der Fülle und bei halbwilden Tauben in 50 % der Fülle Kokzidien. Nach VOGEL (1983) werden bei einem starken Befall mehr als 100.000 Oozysten pro Gramm Kot ausgeschieden.

2.1.2. Spezies

Bei der Taube wurden bisher 5 verschiedene *Eimeria*-Arten beschrieben. Dies sind *Eimeria labbeana* (LABBE, 1896) Pinto (1928), *Eimeria columbarum* (NIESCHULZ, 1935), *Eimeria columbae* (MITRA und DAS GUPTA, 1937), *Eimeria tropicalis* (MALHOTRA und RAY, 1961) und *Eimeria kapotei* (CHATTERJEE und RAY, 1969).

In Deutschland wurde bisher nur von dem Auftreten von *Eimeria labbeana* und *Eimeria columbarum* berichtet (HAUSER 1959, SCUFIN 1966, ROMMEL 1981, BOCH und SUPPERER 1983).

Monoinfektionen mit *Eimeria labbeana* beschreiben AXWORTHY (1969), HUNT und O'GRADY (1976), SCUFIN (1966), SRIVASTAVA (1966 und 1967), VARGHESE (1975-77) und DUNCAN (1957, 1959 a und b). JONAS et al. (1971) hatten den Eindruck, daß neben den zwei beschriebenen Arten noch eine weitere in Deutschland vorkommen könnte.

Eine Identifikation der Arten ergab bei Untersuchungen in Belgien durch COTTELEER und FAMERÉE (1978) einen Befall mit *Eimeria labbeana* von 88 % der positiven Fälle bei halbwilden und 84 % der Haustauben, mit *Eimeria columbarum* von 12 % bzw. 16 %. Es wurden jeweils die Zahlen für Monoinfektionen wiedergegeben. Daß *Eimeria labbeana* häufiger vorkommt, wurde auch von VOGEL (1983) und BOCH und SUPPERER (1983) bestätigt. Die Arten *Eimeria columbae*, *Eimeria tropicalis* und *Eimeria kapotei* wurden bisher nur in Indien festgestellt (PELLERDY, 1974). Über das Vorkommen von Kokzidien der Gattung *Isospora* bei der Taube wurde in der Literatur nicht berichtet. Mit Infektionen und Erkrankungen durch zystenbildende Kokzidien ist bei der Taube in Deutschland nicht zu rechnen (ROMMEL, 1981).

2.1.3. Tageszeitliche Schwankung der Oozystenausscheidung

Beim Vogel besteht teilweise eine Periodizität der Ausscheidung für Oozysten der Gattung *Eimeria*. KHEYSIN (1972) erklärte dies mit der beim Vogel größeren physiologischen Aktivität am Morgen. Eine Periodizität der Oozystenausscheidung von *Eimeria labbeana* beschrieben DAVIES et al. (1963). Die meisten Oozysten wurden zwischen 9 und 15 Uhr im Kot angetroffen. Dies bestätigt die Untersuchungen von BOUGHTON (1937). Er stellte fest, daß 70 - 90 % der täglichen Oozystenmenge in dieser Zeit ausgeschieden wurden, weniger zwischen 15 und 21 Uhr und noch weniger traten während der Nacht im Kot auf. Tagsüber wurden nahezu 8 - 10 mal mehr Oozysten abgegeben als während der Abendstunden. Während der Nacht wurden oft keine Oozysten gefunden.

2.1.4. Oozystengröße

Die Angaben zur Größe der Oozysten sind sehr verschieden. NIESCHULZ (1935) gab die Abmessungen für die runden bis lang-elliptischen Oozysten der Spezies *Eimeria labbeana* mit 15 - 18 (16,7) μm x 14 - 16 (15,3) μm an. HUNT und O'GRADY (1976) identifizierten durchschnittlich 18,85 - 17,5 μm große Oozysten als *Eimeria labbeana*. SRIVASTAVA (1967) fand eine Oozystengröße von 26 x 18,2 μm . Die Messungen von COTTELEER und FAMERÉE (1978) ergaben Durchschnittswerte von 17,8 - 19,1 μm x 15,9 - 16,7 μm .

DUNCAN (1959 b) stellte einen Zusammenhang zwischen der Größe der Oozysten von *Eimeria labbeana* und der Patenzzdauer her. Falls die Oozysten nennenswert kleiner als der Durchschnitt von 19,1 x 17,4 μm waren, so wurden diese zu einem frühen Zeitpunkt der Patenzperiode ausgeschieden. Die später ausgeschiedenen Oozysten derselben Infektion waren dann gewöhnlich größer als der Durchschnitt. Dies

kann seiner Meinung nach nicht mit dem " crowding effect ", dem Auftreten von kleineren Oozysten bei einer hohen Infektionsdosis, erklärt werden.

SRIVASTAVA (1967) unterscheidet im Kot unreife, reife und degenerierte Oozysten .

Die runden bis leicht länglichen Oozysten der Spezies *Eimeria columbarum* werden in der Literatur als die größeren beschrieben. NIESCHULZ (1935) gab ihre Abmessungen mit einer Länge von 19 - 21 μm und einer Breite von 17,5 - 20 μm an, durchschnittlich mit 20 x 18,7 μm . Bei ihren Messungen fanden COTTELEER und FAMERÉE (1978) Werte von 21 - 24 x 21 - 23,3 μm .

2.1.5. Oozystenhülle

Neben der Größe dient zur Differenzierung beider Arten der Wand-
aufbau.

Die Oozystenhülle ist bei *Eimeria labbeana* dreischichtig, grüngelb und besitzt plaqueartige Auflagerungen (HIEPE, 1983). Die Hülle von *Eimeria columbarum* ist dagegen zweischichtig, glatt und farblos.

2.1.6. Sporulation

Die Sporulationsdauer wird abhängig von der Temperatur für *Eimeria labbeana* mit 36 Stunden (HIEPE, 1983), 36 - 48 Stunden (HUNT und O'GRADY, 1976) und 24 - 36 Stunden (PELLERDY, 1974) angegeben.

Für *Eimeria columbarum* beträgt die Sporulationsdauer 24 - 48 Stunden (HIEPE, 1983), bzw. 34 - 38 Stunden (PELLERDY 1974). Die sporulierten Oozysten von *Eimeria labbeana* enthalten 4 Sporozysten mit je 2 Sporozoiten, eine Mikropyle fehlt (NIESCHULZ, 1921, 1935), ebenso fehlt ein Oozystenrestkörper (SRIVASTAVA, 1967). Die Form der Sporozysten ist länglich oval, ihre Größe beträgt 12,4 x 6,5 μm . Am zugespitzten Pol befindet sich ein stark lichtbrechendes Stiedakörperchen (NIESCHULZ, 1921, 1925 ; SRIVASTAVA 1967). Die Größe der Sporozoiten wird mit 8 - 9 μm (NIESCHULZ, 1925), bzw. 7,9 - 13,5 x 2,2 - 3,5 μm (SRIVASTAVA, 1967) angegeben.

Die sporulierten Oozysten der Spezies *Eimeria columbarum* enthalten je 4 8 - 11 x 5 - 6 μm große Sporozysten mit je 2 Sporozoiten. An ihrem spitzen Pol besitzen die Sporozysten je ein Stiedakörperchen. Ein Sporozystenrestkörper fehlt jedoch (NIESCHULZ, 1935; PELLERDY, 1974).

2.1.7. Endogene Entwicklung

Über die endogene Entwicklung von *Eimeria columbarum* ist nichts bekannt.

Dagegen wurde die endogene Entwicklung der Art *Eimeria labbeana* von NIESCHULZ (1925), SRIVASTAVA (1966, 1967) und VARGHESE (1975 - 1977) näher untersucht und beschrieben.

Im Darmlumen verlassen 8 aktiv bewegliche Sporozoiten die Oozystenhülle und dringen in die Epithelzellen der Dünndarmzotten ein. Die sich aus ihnen entwickelnde erste Schizontengeneration ist nach 24 - 38 Stunden nachzuweisen (SRIVASTAVA, 1966) und nach 40 - 72 Stunden ist deren Reifung abgeschlossen (NIESCHULZ, 1925; SRIVASTAVA, 1966; VARGHESE, 1975 a). Ihre Größe wird mit 6,7 - 15,8 μm angegeben (SRIVASTAVA, 1966), die Zahl der enthaltenen Merozoiten mit 15 - 20 (NIESCHULZ, 1925), bzw. 5 - 15 (VARGHESE, 1977). Die Merozoiten der ersten Generation, für die Größenangaben von 4,4 - 11,3 $\times$ 1 - 5,5 μm vorliegen, dringen in noch nicht zerstörte Epithelzellen der Dünndarmzotten ein und reifen dort innerhalb von 94 - 102 Stunden p. inf. zu Schizonten der zweiten Generation heran. Ihre Abmessungen werden mit 5 - 12 $\times$ 4 - 8 μm , die Zahl der enthaltenen Merozoiten mit 8 - 30 und einer Größe von 4 - 8 $\times$ 5 - 3 μm angegeben (SRIVASTAVA, 1966; VARGHESE, 1977). Die Reifung der Schizonten der dritten Generation ist nach 140 - 144 Stunden p. inf. abgeschlossen. Eine Epithelzelle kann von mehreren Schizonten dieser Generation befallen sein.

Ihre Größe soll 5 - 12 $\times$ 4 - 8 μm , die Zahl der enthaltenen Merozoiten 6 - 30 betragen (SRIVASTAVA, 1966; VARGHESE, 1977).

Nach VOGEL (1983) können aus einer Oozyste bis etwa 2,5 Millionen Merozoiten entstehen.

Die Merozoiten der dritten Generation entwickeln sich zu Mikro- und Makrogamonten in den Epithelzellen des Dünndarmes während der geschlechtlichen Vermehrungsphase.

Die Größe des ovalen Makrogamonten wird von SRIVASTAVA (1966) mit 3,4 - 15,8 $\times$ 2,3 - 12,2 μm angegeben, von VARGHESE (1975 b) mit 10,8 - 12,5 $\times$ 8,8 - 9,5 μm . Er ist doppelwandig und enthält zwei Arten von Hüllbildungskörpern.

Die Mikrogamonten messen 10 $\times$ 8 μm (VARGHESE, 1976 b), die ausgereiften Mikrogameten 3,1 $\times$ 1,2 μm und besitzen zwei Schwunggeißeln.

Die aktiv beweglichen Mikrogameten schwimmen nun ins Darmlumen aus und befruchten die passiv beweglichen Makrogameten. Die endogene Entwicklung wird mit der Bildung der Oozyste abgeschlossen.

Diese bei NIESCHULZ, VARGHESE und SRIVASTAVA angegebene Lokalisation der endogenen Entwicklung im Dünndarm wird auch von HIEPE (1983) und HAUSER (1983) auf den Dünndarm begrenzt.

BOCH und SUPPERER (1983) begrenzen sie auf den mittleren Dünndarm. Dagegen fanden DAVIES et al. (1963) die Parasiten in Epithelzellen direkt unterhalb des Muskelmagens bis zum Rektum. Einige Parasiten schienen auch in tiefere Schichten eingedrungen zu sein.

Die Dauer der endogenen Entwicklung gibt VOGEL (1983) mit 4 - 5 Tagen an.

Die Präpatenz, nach BOCH und SUPPERER (1977) der Zeitraum von der Infektion bis zur Ausscheidung der ersten Fortpflanzungsprodukte, beträgt nach VOGEL (1983) 6 - 7 Tage. JONAS et al. (1971) gaben sie mit 4 - 6 Tagen, LÜTHGEN (1961) mit 5 - 6 Tagen an.

Bei den Untersuchungen von SCHUMACHER (1983) und DOERING (1984) stieg die Oozystenausscheidung bei den unbehandelten, mit 100.000 Oozysten infizierten Tauben am 5. Tag p. inf. deutlich an.

Bei allen Angaben wird nicht zwischen *Eimeria labbeana* und *Eimeria columbarum* differenziert.

Die Patenz soll ohne erneute Reinfektion maximal 30 Tage betragen (DUNCAN, 1957).

Nach SOULSBY (1968) ist *Eimeria labbeana* die pathogenere Spezies, besonders für Jungtiere.

Als pathogenes Stadium wird die zweite Schizontengeneration angesehen (VINDEVOGEL und DUCHATEL, 1979).

Nach REHM und HASSLINGER (1969) ist das von beiden Spezies verursachte Krankheitsbild gleich.

2.1.8. Kokzidiose

JAKSCH (1971) bezeichnet die Kokzidiose beim Geflügel als ausgesprochene Faktorenkrankheit. Nicht jeder, wie unter 2.1.1. beschrieben, häufig vorkommende parasitäre Befall mit Kokzidien zieht zwingend eine Kokzidiose mit dem Auftreten von Krankheitserscheinungen nach sich. Während der bloße Parasitenbefall ohne deutliche klinische Symptome bleiben kann, können diese bei der klinisch manifesten Erkrankung verschiedene Schweregrade aufweisen.

Die Taubenkokzidiose wurde erstmals 1891 von PFEIFFER beschrieben. VOGEL (1983) unterscheidet zwischen der Kokzidieninfektion nicht resistenzgeschwächter Tiere und den Kokzidiosen der erhöht empfänglichen Tauben. Nach seinen Angaben erkrankten die Tiere überwiegend im Alter von 1 - 4 Monaten, aber auch schon in der 2. - 3. Lebenswoche. Die Krankheit tritt nach ROMMEL (1981) vorwiegend nach dem Absetzen aus dem Nest auf.

SCHUMACHER (1983) untersuchte die Ausscheidung bei 10 nestjungen Tauben. 2 Tiere begannen am 16., ein Tier am 18. und weitere 2 am 26. Lebenstag, Oozysten auszuscheiden. Bei einer anderen Gruppe wurde eine erste Ausscheidung 4 - 6 Wochen nach dem Absetzen in der 8. - 10. Lebenswoche festgestellt.

HUNT und O'GRADY (1976) berichten von einer durch Eimeria labbeana verursachten Kokzidiose bei 3 - 4 Monate alten Masttauben in Australien. 10 von 40 Tieren starben 3 Tage nach dem Auftreten erster Symptome. Bei einer latenten, subklinischen Infektion können die Tiere gesund erscheinen, der Kot eventuell etwas weicher sein (VOGEL, 1983). Daß auch bei einem bloßen Parasitenbefall schon mit einer Leistungsminderung bei Flugwettbewerben und Zucht und einer erhöhten Anfälligkeit für andere Erkrankungen zu rechnen ist, bestätigen mehrere Autoren (VOGEL, 1983; ROMMEL, 1981; SCUPIN, 1966; JONAS et al., 1971).

Die klinisch manifeste Kokzidiose äußert sich in Durchfall, der schleimig-wässrig und grünlich, selten blutig ist, dadurch verschmierter Schwanz- und Kloakenbefiederung, Apathie, Fraßunlust, vermehrtem Durst und Abmagerung. HAUSER (1959) beschreibt den Kot als meistens "würstchenhaft" und ungebunden, gelegentlich in Wasserlachen. Daneben beobachteten HUNT und O'GRADY (1976) in Australien Erbrechen, Inkoordination und teilweise Paralyse der Beine. AXWORTHY (1969) beobachtete eine Depigmentierung der Iris.

Die Dauer der Erkrankung geben DAVIES et al. (1963) mit 8 - 20 Tagen an, VOGEL (1983) ebenfalls mit 1 - 3 Wochen. Nach ROMMEL (1981) wird 8 - 10 Tage Durchfallkot abgesetzt.

Die Mortalität soll selten 5 - 10 %, seltener mehr betragen (VOGEL, 1983). Bei dem ersten in Australien erwähnten Fall von Kokzidiose bei unter schlechten hygienischen Verhältnissen und Überbesetzung gehaltenen Masttauben berichten HUNT und O'GRADY (1976) von einer Mortalität von 25 %.

Da sich die Kokzidiose anhand des klinischen Bildes alleine nicht von anderen Enteritiserkrankungen der Taube abgrenzen läßt, ist zur gesicherten Diagnosestellung der Parasitennachweis zu führen. Hierbei ist zu beachten, daß schon vor Abschluß der Gamogonie und damit der Oozystenbildung und späteren Ausscheidung eine akute Kokzidiose auftreten kann (ROMMEL, 1981).

MORINI (1950) beobachtete klinische Symptome schon 3 - 4 Tage nach einer künstlichen Infektion.

VINDEVOGEL und DUCHATEL (1979) halten die zweite Schizontengeneration, die sich 94 - 102 Stunden p.inf. entwickelt (SRIVASTAVA, 1966), für das pathogene Stadium.

Der Nachweis kann histologisch zeitlich vor dem Oozystennachweis mittels Flotation aus dem abgesetzten Kot oder vor dem Direktabstrich von Darminhalt geführt werden.

Pathologisch-anatomisch kann eine katarrhalische (VOGEL, 1983), z.T. auch hämorrhagische Dünndarmentzündung festgestellt werden (BOCH und SUPPERER, 1977; HUNT und O'GRADY, 1976; HIEPEL, 1983). Alle anderen Organe sind makroskopisch unverändert.

2.1.9. Infektionsquellen und Desinfektion

Allgemein gelten Einstreu, verschmutzte Tränken (HAUSER, 1959), verschmutztes Futter, Transportbehälter, Dächer, Dachrinnen, wildlebende Tauben und stumme Parasitentträger als Infektionsquellen (SCUPIN, 1966; VOGEL, 1983). Auch die Kropfmilch von Elterntieren wird erwähnt.

Es wird deshalb tägliche Kotentfernung, ein trockener Schlag ohne Einstreu, evtl. mit Kotgitter empfohlen. Es sollten geeignete, die Verschmutzung mit Kot verhindernde Tränk- und Futtergefäße benutzt und täglich gereinigt werden. Sitzgelegenheiten mit Kotblech werden empfohlen. Eine Bodenfütterung sollte verhindert werden, die Besatzdichte nicht zu hoch sein. Verdächtige und neu erworbene Tauben sind zu separieren.

Die Austrocknung bei Zimmertemperatur ist eine der Desinfektionsmöglichkeiten. DUNCAN (1959 a) trocknete oozystenhaltigen Kot auf Filterpapier bei Zimmertemperatur und 46 %iger relativer Luftfeuchtigkeit. Nach 4 Tagen waren die Oozysten abgetötet.

HAUSER (1959) empfiehlt 2 %ige Ätznatronlösung.

ENIGK und HILBRICH (1968) empfehlen schwefelkohlenstoffhaltige Mittel nach vorhergehender mechanischer Reinigung.

Nach DOERING (1984) wurden Mennosept und Mennoask speziell auf die Wirksamkeit gegen Taubenkokzidien geprüft.

2.1.10. Immunität

Über Art, Umfang und Dauer der Immunität der Tauben gegen Kokzidien liegen keine Untersuchungen vor. PELLERDY (1974) und VOGEL (1983) sprechen von einer Präimmunität bzw. Infektionsimmunität, die sich nach der Erstinfektion einstellt und jeweils nur gegen eine Eimeriaart gerichtet ist. Diese Immunität ist abhängig von der Zahl der aufgenommenen sporulierten Oozysten (ROMMEL, 1981). Sie schützt die Taube vor dem Ausbruch einer Kokzidiose. Eine ständige Reinfektion und Reimmunisierung halten sich beim erwachsenen Tier die Waage. Dieses Gleichgewicht kann durch andere Erkrankungen verschoben werden (HAUSER, 1959).

2.1.11. Physikalische Resistenz der Kokzidienoozysten

Bei seinen Untersuchungen fand Duncan (1959 a; z.T. von SCHNEIDER et al., 1972 a und b referiert), daß unter kontrollierten Bedingungen 83 - 88% der Oozysten von *Eimeria labbeana* bei Temperaturen von 20 - 26 °C in 2 %iger K₂ Cr₂ O₇ - Lösung sporulierten. Auch nach 400 Tagen konnten sporulierte Oozysten noch gut infizieren.

Natriumchloridlösungen von 10 - 15 % störten die Sporulation nicht. Obwohl die Oozysten verformt waren und tot erschienen, waren sie noch infektiös. Erst ab 20 %igen Natriumchloridlösungen wurden sie nach 3 Tagen deutlich geschädigt und nach 4 Tagen abgetötet.

Im Gegensatz zu den Untersuchungen von MORINI (1950) fand DUNCAN (1959 a), daß die Oozysten in 1 %igem Formalin normal, in 2 %igem aber nicht mehr sporulierten.

Nach Aufbewahrung der Oozysten bei 0 - 2,5 °C für die Dauer von 60 Tagen sporulierten keine Kokzidien nach Verbringen in Raumtemperatur. Dagegen taten sie dies nach 60 Tagen bei Temperaturen von 3 - 4 °C zum Teil noch.

Temperaturen von 30 - 32 °C reduzierten die Sporulationsfähigkeit leicht, bei Temperaturen von 35 °C wurde nur bei 3 von 500 Oozysten eine Sporulation beobachtet, bei 37, 38 und 40 °C keine mehr.

Nach 3-tägigem Trocknen bei Zimmertemperatur waren die Oozysten, obwohl stark deformiert, noch infektiös. Erst nach 4 Tagen waren sie abgetötet.

Nach den Untersuchungen von DUNCAN (1959 a) ist für die Sporulationsfähigkeit nicht die Anwesenheit von Sauerstoff Bedingung.

Auch nach 30 Tagen anaerober Aufbewahrung konnte nach Verbringen in Luft noch Infektiosität beobachtet werden.

RYLEY (1973) gibt zu Bedenken, daß bei dieser Untersuchungsanordnung Sauerstoff-abspaltendes Kaliumdichromat anwesend war.

Diese Ergebnisse zeigen, welche Schwierigkeiten sich der Hygiene bei der Bekämpfung der Taubenkokzidiose entgegenstellen.

2.1.12. Therapie und Prophylaxe der Taubenkokzidiose

Im Laufe der Zeit wurden Präparate der verschiedensten Wirkstoffgruppen zur Behandlung der Kokzidiose oder Vermeidung der Erkrankung herangezogen. Das erste erfolgreich eingesetzte Mittel bei der Behandlung der Kokzidiose des Geflügels war ein Sulfonamid (LEVINE, 1939). MORINI (1950) zeigte, daß Sulfoguanidin in Futter und Wasser das Auftreten von Symptomen der Kokzidiose bei infizierten Tauben verhinderte. Oftmals wurden in der Wirtschaftsgeflügelhaltung erprobte und bewährte Präparate, die dort meist als Kokzidiostatika laufend zur Vermeidung einer Erkrankung eingesetzt werden, bei der Taube zur Behandlung einer bestehenden Kokzidiose eingesetzt. PELLERDY (1965) empfiehlt, die Präparate und Dosierungen aus der MÜHNERPRAXIS zu übernehmen, bei der Trinkwassermedikation die Dosis zu halbieren (1974). SCUPIN (1966) zeigte, daß die Empfehlung des Herstellers für die Anwendung beim Huhn nicht ohne weiteres für die Taube zu übernehmen ist. Kokzidiostatika sollen eine Kokzidienerkrankung verhindern (BOCH und SUPPERER, 1977) und die Oozystenausscheidung reduzieren (SIEGMANN, 1957).

Kokzidietherapeutika werden im Gegensatz dazu bei an Kokzidiose erkrankten Tieren eingesetzt. Beide Gruppen können sowohl kokzidiostatische als kokzidiozide Wirkung besitzen (REID, 1972). Bei der Beurteilung der verschiedenen Stoffe ist deshalb neben der Dosis und der Wirkung auf die Oozystenausscheidung auch der Zeitpunkt des Behandlungsbeginns vor, während oder nach der Infektion zu beachten.

Die Behandlung der Geflügelkokzidiose mit einem Sulfonamid zeigte bis zu 72 Stunden nach der Infektion eine gute Schutzwirkung, ein späterer Beginn der Medikation verringerte den Erfolg (SIEGMANN, 1959 a und b).

GREUEL (1964) zeigte, daß Amprolium bis 48 Stunden nach der Infektion eingesetzt, gute Erfolge brachte, 96 Stunden p.inf. allerdings erfolglos blieb.

Eine Therapie empfiehlt HAUSER (1959) erst ab einem mittelgradigen Befall, da dieser fast stets wahrnehmbare Ausfallerscheinungen hervorruft. REHM und HASSLINGER (1969) fordern die Behandlung aller in einem intensiv gehaltenen Bestand infizierten Tauben, da auch schwach infizierte Tiere als stumme Parasitenträger Oozysten weiterverbreiten.

Bei dem hohen ideellen und materiellen Wert der Reise- und Rasse-tauben (JAKOBY und KÜSTERS, 1983) ist entgegen früherer Meinung (HAUSER, 1959; PELLERDY 1974) nicht nur die Therapie über Futter und Wasser, sondern auch die Einzeltherapie in Erwägung zu ziehen. Diese kann in Form der oralen Applikation mit Kapseln oder als Injektionsbehandlung erfolgen (SCHUMACHER, 1983; DOERING, 1984; AUFINGER, 1984).

Folgende Wirkstoffe und Präparatgruppen wurden in der Literatur zur Therapie und Prophylaxe der Kokzidiose der Tauben empfohlen:

Amprolium

Amprolium und Ethopabat

Amprolium und Sulfaquinoxalin

Toluolsäurekombination

Nitrofuranverbindungen

Monensin

Meticlopidinol und Methylbenzoquat

Symmetrische Triazintrone

potenzierte Sulfonamide

Sulfonamide

Amprolium

Amprolium (1-(4-amino-2-n-propylpyrimidinyl)-2-picolinium-chlorid-hydrochlorid), ein geruchloses, gut wasserlösliches, weißes Pulver ist als Amprovet ^R (Therapogen-Werk) auch für die Taube zugelassen. Es gehört zu den Pyrimidinderivaten. Da Amprolium und Thiamin eine strukturelle Ähnlichkeit besitzen, wird Amprolium von den Kokzidien aufgenommen und hemmt so den Folsäuremetabolismus der Parasiten kompetitiv. Das im Trinkwasser gelöste Mittel wird von Tauben ohne Zögern aufgenommen (SCUPIN, 1966; AXWORTHY, 1969). Nebenwirkungen wurden nicht beobachtet.

Amprolium wird in einer Dosierung von 0,02 % , dies entspricht einer Menge von 1 g Amprovet ^R/ Liter Trinkwasser, 5 Tage lang angewandt. Bei einer Dosierung von 0,01 % über 10 Tage waren die Ergebnisse enttäuschend (AXWORTHY, 1969).

SCUPIN (1966) untersuchte die Reduzierung der Oozystenausscheidung durch Amprolium an einer großen, Kokzidien-ausscheidenden Tierzahl. 10 - 14 Tage nach der Verabreichung einer 0,012 %igen Amproliumlösung konnte noch in 10,6 % der Sammelkotproben eine Ausscheidung festgestellt werden. Diese wurden nach einer folgenden 0,02 %igen Anwendung ebenfalls negativ. Nach einer 0,02 %igen 5-tägigen Verabreichung in 197 Schlägen wurden nach 10 - 14 Tagen nur noch in 3 Schlägen Oozysten nachgewiesen.

SCHUMACHER (1983) verabreichte 125 ppm Amprolium am 2. - 4. Tag p.inf. über das Trinkwasser. Die Ausscheidung stieg am 6. Tag p.inf. nicht so deutlich wie bei der unbehandelten Kontrolle an.

Bei Untersuchungen der Wirkung von Amprolium auf die Blinddarmkokzidiose der Hühnerküken (GREUEL, 1964) zeigte sich, daß Amprolium auch nach einer Verabreichung 48 Stunden nach künstlicher Infektion noch wirkt, nach 96 Stunden aber nicht mehr. Die Ausbildung einer Immunität wurde nicht gestört. REID (1972) erwähnt die Möglichkeit der Gabe von Thiamin als Antidot bei einer Amprolium-Überdosierung. Er gibt den Wirkungszeitraum von der Entwicklung der 1. - 2. Schizontengeneration mit einem Maximum gegen die erste an.

Amprolium und Ethopabat

Diese Kombination ist als Amprovet^R Super (Therapogenwerke) und als Hesse-Coc-N^R (Hesse) in einer geringeren Konzentration für die Taube zugelassen.

Ethopabat, eine substituierte Benzoesäure (4-Acetamido-2-äthoxymethylbenzot), ist strukturell ein Paraaminobenzoesäureantagonist, der möglicherweise die Dihydrofolsäuresynthese etwas später als die Sulfonamide blockiert (REID, 1972). Eine Kokzidien-Wirksamkeit besteht vom Beginn des ersten bis Ende des zweiten asexuellen Zyklus mit einem Maximum während des zweiten.

Die Kombination beider Substanzen bringt ein breiteres Wirkungsspektrum als Amprolium allein (GREUEL und HILBRING, 1967). Empfohlen wird eine 7-tägige Behandlungsdauer (REHM und HASSLINGER, 1969; ROMMEL, 1981; VOGEL, 1983; BOCH und SUPPERER, 1983) mit einer Trinkwasserkonzentration von 3 - 4 ml Amprovet^RSuper/Liter. Dies entspricht einem Gehalt von 0,018 - 0,024 % Amprolium und 0,0014 - 0,00152 % Ethopabat. Das Mittel wird ohne Zögern über das Trinkwasser aufgenommen, die Tauben zeigen keine Unverträglichkeitserscheinungen.

JONAS et al. (1971) untersuchten die Oozystenausscheidung natürlich infizierter Tauben, die 7 Tage mit Amprovet^RSuper in verschiedenen Dosierungen behandelt worden waren. Bei einer Dosis von 3 ml / Liter Trinkwasser sistierte die Ausscheidung bei 23 von 28 Tieren völlig für höchstens 5 Tage, um bald wieder die Ausgangshöhe zu erreichen. Bei der doppelten Dosis von 0,036 % Amprolium und 0,00228 % Ethopabat blieben 9 von 11 Tauben für 4 bzw. 9 - 12 Tage ohne Oozystenausscheidung. Die Anwendung der dreifachen Dosis verhinderte bei allen 8 untersuchten Tieren die Ausscheidung für 6 - 9 Tage völlig. Bei allen drei Untersuchungen ließ die Ausscheidung am 2. Behandlungstag nach und hörte zwischen dem 5. und 7. Tag auf. Die Autoren räumen ein, daß eine Therapie solcher Art nicht ohne Bedenken empfohlen werden kann.

DOERING (1984) behandelte künstlich infizierte Tauben am 1. - 7. Tag p.inf. mit 180 ppm Amprolium und 11,4 ppm Ethopabat über das Trinkwasser. Am 15. Tag p.inf., also 8 Tage nach Ende der Therapie, traten die ersten Oozysten im Kot auf.

Amprolium und Sulfaquinoxalin

Sulfaquinoxalin wurde ungerechterweise als Hauptgrund für das Auftreten des hämorrhagischen Syndroms verdächtigt (REID, 1972). Diese Kombination wurde von HUNT und O'GRADY (1976) bei dem von ihnen beschriebenen Fall einer Taubenkokzidiose in Australien in einer Konzentration von je 0,01 % dem Trinkwasser zugesetzt und brachte eine schnelle Genesung der noch lebenden Tiere. JONAS et al. (1971) untersuchten die Kokzidienausscheidung von 18 natürlich infizierten Tauben nach einer 7-tägigen Trinkwasserbehandlung über 24 Tage. Das Mittel wurde zuerst nur zögernd, dann aber ohne Nebenerscheinungen aufgenommen. Bereits am 4. Behandlungstag war bei einigen, am 5. bei allen bis auf eine und am 8. auch bei dieser letzten Taube die Oozystenausscheidung negativ. Dies dauerte im Schnitt 10 - 11 Tage an. Die erneute Oozystenausscheidung wurde noch weitere 16 Tage bestätigt. Nach Meinung der Autoren ist im Sistieren ein positiver Effekt zu sehen, das erneute Ausscheiden aber nicht als Reinfektion und somit nicht als völlige Ausheilung mit Abtöten der Kokzidien zu erklären.

Codrinal^R

Das Derivat der Toluolsäure wird zu 55 % in Kombination mit 5 % Hostacyklin^R, 37,5 % Milchzucker und 2,5 % Natriumbisulfit angeboten (Hoechst). Die Kokzidienwirksamkeit geht von der Toluolsäure aus. HAUSER (1959) empfiehlt eine 0,4 %ige Anwendung über das Trinkwasser, die je nach Befallsstärke 4 - 6 Tage erfolgen soll. Das Mittel wird von den Tauben gerne aufgenommen. Außer einer vermehrten Wasseraufnahme wurden keine Nebenwirkungen beobachtet. Ein bestehender Durchfall sistierte nach dem 3. Behandlungstag. Die Oozystenzählungen ergaben eine Verringerung der Ausscheidung und z.T. ein völliges Sistieren. Innerhalb von 50 Tagen wurde kein erneutes Ansteigen der Ausscheidung festgestellt. Es wird heute nur noch selten erwähnt.

Nitrofuranverbindungen

Die Wirkung der Nitrofuranverbindungen setzt nach REID (1972) hauptsächlich gegen die 2. Schizontengeneration an. Eine Wirkung ist auch schon früher zu erkennen. Die Anwendung von Nitrofuran empfiehlt HAUSER (1959) über 10 Tage in der Hühnerdosierung. Die symptomatische Wirkung stehe hinter der der Sulfonamide zurück. Eine 0,003 % ige Anwendung von Furazolidon als Kokzidiostatikum wird im Trinkwasser empfohlen (VOGEL, 1983).

Monensin

Diese aus Kulturen von *Streptomyces* sp. isolierte monocarbo-cyclische Antibiotikum hat einen Einfluß auf den Ionentransport und die -verteilung innerhalb der Zelle. Dies gab ihm den Namen ionophores Antibiotikum.

Es wirkt am stärksten gegen die Trophozoiten der 1. Generation (REID, 1972). Vögel entwickeln eine geringe Immunität bei der Medikation. Die Behandlung muß spätestens 24 Stunden p.inf. beginnen, um effektiv zu sein.

DOERING (1984) untersuchte die Wirkung von Monensin als Kokzidiostatikum gegen *Eimeria labbeana* und *Eimeria columbarum* bei der künstlich infizierten Taube. 109 ppm Monensin wurden in Taubenalleinfutter einpelletiert und ab dem 1. Tag p.inf. über 7 Tage den Tieren als alleiniges Futter angeboten. Die Zahl der durchschnittlich ausgeschiedenen Oozysten war deutlich geringer als bei der unbehandelten Gruppe. Monensin erwies sich in dieser Form als gut verträglich und zeigte keine Nebenwirkungen. Die Immunitätsausbildung war gut. Monensin in Gelatine kapseln in einer Dosis von 4 und 8 mg / Tier konnte wegen Unverträglichkeitserscheinungen nicht empfohlen werden.

Meticlopidol und Methylbenzoquat

Diese Kombination ist als Lerbek^R im Handel und enthält 20 % Meticlopidol und 1,67 % Methylbenzoquat.

Meticlopidol gehört zur Gruppe der Pyridinderivate. Es wirkt gegen Sporozoitien und Trophozoiten der 1. Generation und muß innerhalb des ersten Tages p.inf. dem Futter zugesetzt werden (REID, 1972).

Methylbenzoquat ist ein Chinolinderivat. Es wirkt zum gleichen Zeitpunkt wie Meticlopidol, hat aber eine andere Wirkungsweise und so scheint eine Kombination möglich (REID, 1972). In der für Hühner empfohlenen Dosierung von 110 ppm und 9,18 ppm wurde es in Pellets ab dem 1.Tag p.inf. für 7 Tage den Tauben angeboten. Es wurde von ihnen angenommen und gut getragen, die Immunitätsausbildung nicht gestört. Erst 14 Tage nach der Infektion mit 100.000 sporulierten Oozysten von *Eimeria labbeana* und *Eimeria columbarum*, d.h. 7 Tage nach Ende der Futtermedikation, wurden vereinzelt Oozysten ausgeschieden (DOERING, 1984).

Symmetrische Triazintrione

Die Kokzidienwirksamkeit der Neuentwicklung Bay Vi 9142 wurde von SCHUMACHER (1983) an Tauben untersucht. Es gehört zur Gruppe der symmetrischen Triazintrione. 4 Tauben wurde eine Kapsel mit 10 mg des Mittels am 3. Tag nach der künstlichen Infektion mit Kokzidien per os eingegeben. Bis zum 9. Tag p.inf. wurden noch bis zu 300.000 Oozysten / Tier und Tag ausgeschieden. Vom 9. - 32. Tag konnte keine Ausscheidung festgestellt werden. Bei infizierten und am 9. Tag p.inf. mit 10 mg des Präparates oral behandelten Tauben konnte bei 8 von 10 Tieren ab dem 13. - 14. Tag p.inf., entsprechend 4 und 5 Tage nach der Behandlung keine Oozysten mehr nachgewiesen werden. Erst nach 11 - 53 Tagen wurden erneut Kokzidien ausgeschieden. Bei 19 natürlich infizierten Jungtauben wurde der über Nacht gesammelte Kot semiquantitativ untersucht. Ab dem 3. Tag nach der oralen Applikation von 10 mg / Tier des Untersuchungspräparates schieden sie für die Dauer von 28 Tagen keine Oozysten mehr aus. Die Wirkung wird als sehr gut beurteilt, die Verträglichkeit gut und das Präparat als Antikokzidiosemittel für die Taube empfohlen. Auf eine Gefahr für Nestjunge bei der Behandlung der Elterntiere wird hingewiesen.

Potenzierte Sulfonamide

In dieser Kombination wird die Wirkung des Sulfonamids durch einen anderen Wirkstoff ergänzt. Es ist somit möglich, die Menge beider Stoffe in der Kombination zu senken und damit die Toxizitätsprobleme ebenfalls.

Pyrimidine: Diese wirken als Dihydrofolsäure-Reduktase-Inhibitoren. Dieses Enzym wandelt Folsäure in Dihydrofolsäure um. Aus diesem wird wiederum das aktive Tetrahydrofolsäure-Vitamin.

Der Eingriff der Pyrimidine in den Stoffwechsel der zu schädigenden Parasiten findet also später als bei den Sulfonamiden statt.

Potentiatoren sind z.B. Pyrimethamin, Diaveridin, Ormetoprim und Trimethoprim.

Nach REID (1972) greifen sie vom Auftreten der Sporozoitien bis zu den Merozoiten der 2. Generation in den Entwicklungszyklus ein, hauptsächlich aber gegen die 2. Schizontengeneration.

Dosierungen von 50 mg Sulfaquinoxalin und 15 mg Pyrimethamin oder 76 mg Sulfaquinoxalin und 19 mg Diaveridin pro Liter Trinkwasser werden angegeben (VOGEL, 1983; ROMMEL, 1981).

Die von HUNT und O'GRADY (1974) beschriebene Kombination von Amprolium und Sulfaquinoxalin wurde bereits früher erwähnt.

Sulfonamide

Bereits 1932 entdeckte Domagk die antibakterielle Wirksamkeit der Sulfonamide und beschrieb sie 1935 (DOMAGK, 1935). Sie sind die ältesten Kokzidiosemittel und ihr erfolgreicher Einsatz beim Geflügel bereits 1939 beschrieben (LEVINE, 1939). Viele dieser Chemotherapeutika werden noch heute bei bakteriellen und Protozoen-bedingten Infektionen verwendet. Gesetzliche Maßnahmen in den Vereinigten Staaten und Großbritannien könnten die weitere Entwicklung dieser Chemotherapeutika und ihren Einsatz in der Tiermedizin verhindern (REID, 1972). Trotzdem ist in den letzten Jahren ständig versucht worden, durch Änderung der chemischen Struktur die Pharmakokinetik zu verbessern und die Nebenwirkungen zu senken.

Der Hauptangriffspunkt der Sulfonamide während eines 2 Schizontengenerationen umfassenden endogenen Entwicklungszyklus ist die 2. Schizontengeneration (REID, 1972). Eine geringere Wirksamkeit wird während des asexuellen Zyklus vom Auftreten der Sporozoiten bis zu den Merozoiten der 2. Generation angegeben.

Da alle Sulfonamide den gleichen Wirkmechanismus aufweisen, ist die Substitution eines Präparates durch ein anderes im Falle einer Resistenzentwicklung der Protozoen unsinnig.

Ihre Wirkungsweise beruht auf der strukturellen Ähnlichkeit von Sulfonamiden und der Paraaminobenzoessäure. Sie wirken als Antagonisten und verdrängen so die Paraaminobenzoessäure kompetitiv. Es kommt so zur Beeinflussung der mikrobiellen Folsäuresynthese. Zur Therapie der Taubenkokzidiose empfiehlt HAUSER (1959) Sulfadimidin. Die tägliche Dosierung beträgt je nach Gewicht 50 - 65 mg / Tier. Diese Menge ist entsprechend der Jahreszeit und dem Trinkwasserbedarf in 30 - 50 ml Wasser zu lösen und als alleiniges Trinkwasser anzubieten. Dies entspricht einer Konzentration von ca. 1 - 2 g / Liter Wasser. Unterschreiten der Dosis mindere den Erfolg, ein geringgradiges Überschreiten soll nicht schaden und die Verträglichkeit gut sein. Nebenwirkungen traten nicht auf. Das Trinkwasser wurde ab dem 2. Behandlungstag gerne aufgenommen. Neben der Normalisierung des Kots und des Allgemeinbefindens ließ nach 24 Stunden die Oozystenausscheidung nach und hörte nach 48 Stunden meist auf. Die Behandlung soll 10 Tage bei der akuten und 2 mal 3 Tage mit 2 Tagen Pause bei der chronischen Kokzidiose durchgeführt werden. 2 Tage nach der Behandlung setzte vereinzelt eine schwache Ausscheidung wieder ein (HAUSER, 1959). AXWORTHY (1969) beurteilte Sulfadimidin als ein wirkungsvolles Therapeutikum in der Behandlung der Taubenkokzidiose.

SCUPIN (1966) äußerte sich enttäuscht über das Ergebnis einer 2 mal 3 Tage mit einer 2-tägigen Pause in einer Dosierung von 50 - 60 mg / Tier und Tag durchgeführten Therapie mit Sulfadimidin. In einigen der Schläge wurde ca. 8 Tage nach der Kur ein mittel- bis hochgradiger Gehalt an Kokzidienoozysten in der Sammelkotprobe festgestellt.

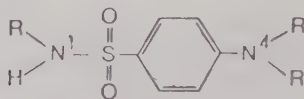
Nach VOGEL (1983) eignen sich Sulfonamide nur für die Therapie der Taubenkokzidiose. Bei der Überdosierung kann es zur Störung des Allgemeinbefindens und zu Vergiftungserscheinungen kommen. Nebenwirkungen in Form von Federschäden bei der Anwendung während der Mauser werden erwähnt.

Für die Taube zugelassen sind Sulfalon^R für Tauben der Firma Vemie und Sulfamethazin^R für Tauben der Firma WDT.

2.2. Sulfonamide

2.2.1. Chemie der Sulfonamide

Die allgemeine Strukturformel der Sulfonamide lautet (FREY, 1975):



Durch Substitution an N_1 und/oder N_4 lassen sich alle Sulfonamide ableiten. Als freie Säuren sind sie schlecht, die Natriumsalze gut wasserlöslich. Die alkalisch reagierenden Natriumsalze sind allerdings gewebereizend (FREY, 1975). Eine Resorption findet vorwiegend im neutralen Ph-Bereich statt, da hier die Sulfonamide nicht ionisiert sind (HAPKE, 1980). Die Lipidlöslichkeit bei den nicht ionisierten ist gut. Haupthindernisse für Arzneimittel im Körper sind Lipide, z.B. in epithelialen Membranen des Magen-Darm-Traktes, in Endothelmembranen der Kapillaren und in verschiedenen Zellmembranen (MAC'DIARMID, 1983). Diese können bei genügender Lipidlöslichkeit durch passive Diffusion überwunden werden. Die Lipidlöslichkeit ist vom Grad der Ionisation und damit vom pK_a des Sulfonamids und vom Ph-Wert der Umgebung abhängig. Bei Gleichheit von Ph-Wert und pK_a -Wert ist die Hälfte des Arzneimittels ionisiert, die andere nicht ionisiert.

Resorption wird definiert als der Übergang vom Ort der Applikation in den Blutstrom (MAC'DIARMID, 1983).

Nach oraler Applikation kann ein gefüllter Kropf und Magen beim Geflügel die folgende Resorption über das Epithel des Darmes verzögern (JAKSCH, 1971). Im Gegensatz zur intravenösen Injektion verlängert die Endothel-Gewebe-Grenze je nach anatomischer Lokalisation die Resorption eines intramuskulär oder subkutan applizierten Arzneimittels mehr oder weniger. Dabei muß bei der subkutanen Injektion die Resorption nicht langsamer sein (MAC'DIARMID, 1983).

Chemotherapeutisch wirken können nur Präparate, die nicht an der aromatischen Aminogruppe (N_4) substituiert sind. Die Wirksamkeit wird auch durch eine o- oder m-Stellung statt der p-Stellung dieser Aminogruppe gesenkt. Eine Substitution des Amidstickstoffes (N_1) mit einem heterocyklischen Rest, insbesondere Pyrimidin, erhöht dagegen die Wirksamkeit und Verträglichkeit (FORTH et al., 1977).

Neben der chemotherapeutischen Wirksamkeit beeinflussen die Substituenten auch die Löslichkeit der Sulfonamide im Harn. Dies ist wichtig zur Vermeidung kristalliner Ausfällung im Harn. Ein azetyliertes ist schlechter als ein unkonjugiertes Sulfonamid löslich (FREY, 1975). Je alkalischer der Harn ist, desto besser ist die Löslichkeit.

Weiterhin beeinflusst der chemische Aufbau die Verweildauer im Organismus.

Daß je nach Tierart in verschiedenen Anteilen an das Bluteiweiß gebundene Sulfonamid ist therapeutisch unwirksam (ANTON, 1946; HAPKE, 1980; FREY, 1975; DAVIS, 1943).

Dabei wird es reversibel und locker meist an Albumin gebunden. Unterschiede in der Stärke der Bindung ergeben sich durch verschiedene Gehalte an Arginin und Lysin (RIEDER, 1963). Diese Bindung verhindert auch die renale Ausscheidung und verlängert so die Verweildauer im Körper. JAKSCH (1971) bezeichnet das an Eiweiß gebundene Sulfonamid als inneres Depot. Diese Eiweißbindung wird von RIEDER (1963) als die Konzentration des gebundenen Pharmakons im Plasma in Prozent der Gesamtkonzentration des Pharmakons im Plasma definiert.

Azetylierung und Glukoronidierung der Sulfonamide geschieht an der aromatischen Aminogruppe N_4 und am Amidstickstoff N_1 in der Leber. Daneben laufen auch Oxydationen ab. C-Hydroxylation der Phenyl- und heterocyklischen Ringe und der Alkylsubstituenten, weiterhin o- und Ring-N-Dealkylierung. (WALTER und HEILMEYER, 1969). Der Anteil der verschiedenen Abbauewege ist von Tierart zu Tierart und von Pharmakon zu Pharmakon verschieden.

Der Abbau ist erlernbar, d.h. daß durch Synthese der benötigten Enzyme die abgebaute Menge des Pharmakons pro Zeiteinheit größer wird (KIETZMANN, 1981). Dies wird als Enzyminduktion bezeichnet (FORTH et al., 1977). KIETZMANN (1982) stellte auch einen circadianen Rhythmus der Azetylierung fest.

DORRESTEIN et al. (1984) fanden, daß Tauben beim Sulfonamidabbau andere Abbauewege als Mensch und Säuger bevorzugt nutzen. Metabolite, die bei den Säugetieren eine geringere Rolle spielen, wurden im Taubenkot als die wichtigsten ermittelt. So wurde Sulfadimidin hauptsächlich hydroxyliert, weniger azetyliert.

Der Nachweis der Sulfonamide ist durch Diazotierung der freien Aminogruppe N_4 und Kopplung an Methylamin oder Thymol möglich. Diese Farbstoffe werden im Photometer quantitativ bestimmt (FREY, 1975). Durch die Standardisierung einer einfachen Methode (BRATTON und MARSHALL, 1939) zur Bestimmung von Sulfonamiden in Körperflüssigkeiten und Geweben konnten Untersuchungen über Resorption, Verteilung und Exkretion dieser Mittel angestellt werden und Grundlage für Dosierungsvorschläge werden.

2.2.2. Wirkungsmechanismus

Bei der Folsäuresynthese werden Paraaminobenzoesäure, Glutaminsäure und ein Pteridinring zur Tetrahydrofolsäure synthetisiert, dem Coenzym A, das beim Aufbau von Nukleinsäuren beteiligt ist (BUDDECKE, 1977). Die strukturell ähnlichen Sulfonamide verdrängen Paraaminobenzoesäure dabei kompetitiv. Ob dabei das Sulfonamid nur das synthetisierende Enzym blockiert oder sogar selbst eingebaut wird, ist nicht geklärt (FREY, 1975). Die Tetrahydrofolsäure kann nicht synthetisiert werden. Erst nach dem Verbrauch der restlichen Folsäure tritt eine Wirkung auf (THEN, 1974). Diese ist für die Vermehrung der Bakterien und Protozoen (REID, 1972; FREY, 1975), nicht aber für ihren Ruhestoffwechsel essentiell. Somit kann das Sulfonamid nur bakterio- und kokzidiostatisch wirken. Für den Erfolg ist eine aktive Beteiligung der Abwehrkräfte des Wirtsorganismus, etwa durch Phagozytose, nötig (FREY, 1975). Da die Haustiere Folsäure nicht synthetisieren können, müssen sie das Provitamin über die Nahrung präformiert aufnehmen (SCHOLE et al., 1976). Somit ist den Sulfonamiden der Angriffspunkt im Wirtsorganismus genommen.

Antagonistisch beeinflussen können Lokalanästhetika vom Prokain-typ, die bei der Hydrolyse zu Paraaminobenzoesäure zerfallen und natürlich Paraaminobenzoesäure selbst die Sulfonamidwirkung (GLASER, 1979).

Zu Folsäuremangel im Wirtsorganismus kann es durch Störung der Produktion des Provitamins durch die Darmflora nach der Anwendung von Chemotherapeutika kommen. Ausfallerscheinungen in Form von Blutbildungsstörungen und embryonalen Mißbildungen wurden beobachtet (SCHOLE et al., 1976).

2.2.3. Resistenz

Die Resistenzsituation hat sich seit Einführung der Sulfonamide verschlechtert. Seit dem vermehrten Einsatz der Antibiotika ist dies jedoch rückläufig (WALTER und HEILMEYER, 1969). Die Entwicklung einer Resistenz unter der Therapie wird dagegen selten gesehen. Mit Ausnahme des Mafenids besteht zwischen allen Sulfonamiden eine Kreuzresistenz. Diese besteht nicht zu anderen antibakteriellen Stoffen. Auslösend wirkt eine Medikation in zu geringen Dosierungen. Als Beispiel wird eine prophylaktische Therapie gegen Kokzidien angeführt (FREY, 1975), weiterhin die lokale Anwendung der Sulfonamide bei Wundinfektionen.

Als Ursache einer Resistenz wird eine verminderte Affinität der Sulfonamide zu dem Enzym Dihydropteridinsäuresynthetase, das die Folsäure synthetisiert, angesehen (FORTH et al., 1977). Auch eine gesenkte Permeabilität der Bakterienzelle für Sulfonamide oder eine Überproduktion von Paraaminobenzoessäure werden diskutiert (FREY, 1975).

2.2.4. Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen sind im Vergleich zu anderen Arzneimitteln gering (HAPKE, 1980; FORTH et al., 1977), durch die Einführung neuerer Zubereitungen noch geringer geworden (FREY, 1975). Als die wichtigste Nebenwirkung der Sulfonamide beim Geflügel galt das hämorrhagische Syndrom. Dieses ist nach REID (1972) ungerechterweise dem Sulfaquinoxalin angelastet worden. In einigen Fällen kam es nach höheren Dosen zu Intoxikationen. DORN (1969) beobachtete bei Hühnern einen Zusammenhang zwischen hämorrhagischem Syndrom und vermehrter Aufnahme von Sulfonamid-haltigem Trinkwasser. Bei einer auf das Trinkwasser bezogenen Dosierung besteht die Gefahr, daß bei einem durch erhöhte Stalltemperaturen vermehrten Durst die aufgenommene Sulfonamidmenge die Toxizitätsgrenze überschreitet. Es wurde experimentell eine ausgeprägte Thrombopenie festgestellt.

HAUSER (1959) beachtete dies, und gab eine Dosierung pro Tier unter Berücksichtigung der aufgenommenen Trinkwassermenge an. GYLSTORFF und TETTENBORN (1966) beobachteten bei spontan erkrankten und experimentell infizierten Hühnern eine Agranulozytose, Anämie und Thrombopenie. Als Wirkmechanismus wird eine allergisch-anaphylaktische Reaktion von sensibilisierten Tieren angenommen.

Ein weiterer unerwünschter Nebeneffekt der Sulfonamidtherapie ist das kristalline Ausfallen von Sulfonamid in den harnbereitenden und harnleitenden Teilen der Nieren, das zu einem Harnstau führen kann. Ursächlich ist neben der höheren Konzentration gegenüber dem Blut und der schlechteren Löslichkeit der azetylierten Form des Sulfonamids auch die Änderung des Ph-Wertes ins Saure.

Beim Vogel ist mit anderen Ausscheidungsverhältnissen als beim Säuger zu rechnen (JAKSCH, 1971).

Die neueren Sulfonamide sind besser löslich (REID, 1972; FREY, 1975). Genügend Trinkwasser ist während der Therapie anzubieten. HAUSER (1959) beobachtete zu Beginn der Sulfonamidtherapie eine geringere Wasseraufnahme.

VOGEL (1983) beobachtete bei Anwendung von Sulfonamiden während der Mauser bei Tauben Störungen des Federwachstums, die teilweise zur völligen Flugunfähigkeit führten.
Die akute Toxizität der Sulfonamide ist sehr gering (FREY, 1975). Blutkonzentrationen von 20 mg% sollten beim Menschen nicht überschritten werden (WALTER und HEILMEYER, 1969).
Akute Toxizitätserscheinungen sind Stimulierung des zentralen Nervensystems, Mydriasis, Nystagmus, Nausea, Erbrechen und Konvulsionen (SPINELLI und ENOS, 1978).

2.2.5. Therapeutisch wirksame Blutkonzentration

Aufgrund seiner Untersuchungen an mit Pasteurellen infizierten Mäusen hat WELSH (1946) für Sulfadiazin, Sulfathiazol und Sulfamethazin eine Mindestkonzentration von 5 mg% direkt reagierendem, freiem Sulfonamid als therapeutisch wirksam angenommen (MACLAY und SLAVIN, 1947; KRIEG und SIEGMANN, 1967; HEIDRICH und BENTHIE, 1960; ULLRICH, 1963; DEBACKERE, 1971; VAN GOGH und VAN MIERT, 1977).

Für das Huhn setzt SIMUNEK (1978) eine therapeutische Blutkonzentration von 5 - 10 mg% an. Daß für verschiedene Sulfonamide unterschiedliche Konzentrationen nötig sind, ist die Meinung anderer Autoren.

REHM und RIEDER (1964) berichteten von Untersuchungen an 550 Rindern und fanden für Sulfamethazin 5 mg% und für Sulfadimethoxin 2,84 mg% direkt reagierendes Sulfonamid als therapeutisch mindestens nötig.

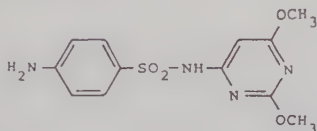
Auch BADER (1964) ermittelte eine wirksame Sulfadimethoxinkonzentration von 2 - 3 mg% im Blut als beim Rind ausreichend.

OH-ISHI und NAKAJIMA (1964) errechneten, daß eine therapeutische Konzentration von 7 mg/dl Sulfonamid im Serum von Pferden einer Konzentration von 4 mg/dl im Vollblut entspricht und nahmen deshalb 4 mg/dl als Grenzwert an.

2.2.6. Sulfadimethoxin

Sulfadimethoxin wurde von BRETSCHNEIDER und KLOETZER (1955) entwickelt und 1959 eingeführt.

Es handelt sich um das N₁-(2,6-Dimethoxy-4-pyrimidinyl)-sulfanilamid (WALTER und HEILMEYER, 1969; ROTE LISTE 1982), bzw. in der amerikanischen Schreibweise 2,4 Dimethoxy-6-sulfanilamido-1,3-diazin mit folgender Strukturformel:



Die Summenformel lautet C₁₂ H₁₄ N₄ O₄ S , das Molekulargewicht beträgt 310,33.

Der Schmelzpunkt liegt bei 197 - 202 °C (LIST und HÖRHAMMER, 1969) Die Reinsubstanz ist ein weißes, kristallines und nahezu geruchloses Pulver. Es wird eine Löslichkeit bei 30 - 37°C in Wasser von 5 mg% bei Ph 5, 55 mg% bei Ph 7 angegeben. Bei Ph 8,19 können 920 mg% und bei Ph 8,71 5170 mg% gelöst werden (SCHNITZER et al. 1958). Der Pka-Wert liegt bei 5,9 - 6,3.

2.2.7. Einsatz in der Humanmedizin

Fertigarzneimittel ist Madribon^R in Sirup-, Tabletten- und Tropfenform der Firma Hoffmann-La Roche.

Anwendungsgebiete sind bakterielle Infektionen mit Sulfonamidempfindlichen Erregern. Für Erwachsene wird eine Dosierung von 1 g initial und danach alle 24 Stunden 500 mg angegeben (ROTE LISTE, 1982).

In der Humanmedizin zählt Sulfadimethoxin zu den Langzeitsulfonamiden mit einer Halbwertszeit von 40 Stunden (HAPKE, 1980; RIEDER 1963). Hierfür wird auch die hohe Proteinbindung von 70 - 80 % verantwortlich gemacht. Die Methoxygruppe verlängert die Halbwertszeit.

Nach einer einmaligen oralen Gabe von 1 bzw. 2 g Sulfadimethoxin pro Person wurden innerhalb von 4 - 8 Stunden Maximalwerte von 10 bzw. 17 mg% freiem, direkt reagierendem Sulfonamid gefunden. Nach mehrmaliger Applikation im 24-Stunden-Abstand mit einer Initialdosis von 1 g pro Person und 4 folgenden von je 0,5 g wurden Maxima von durchschnittlich 8 - 15 mg% gefunden und Differenzen zwischen Minima und Maxima von 2,5 - 4 mg%. Eine Kumulation wurde nicht festgestellt (FUST et al., 1960).

In Exsudaten und Hämatomen wurden $1/2$ bis 3 mal so hohe Konzentrationen an freiem Sulfonamid gefunden.

Hauptausscheidungsprodukt ist im Harn das N_1 -Glukuronid, in geringerem Umfang das N_4 -Azetyl-Sulfonamid und das unveränderte Sulfadimethoxin (ADAMSON et al., 1970; BRIDGES et al., 1965).

2.2.8. Einsatz des Sulfadimethoxins bei den Haussäugetieren

Fertigpräparate sind Theracnzan^R der Therapogenwerke und Sulfadimethoxin-Natrium-20%^R der Vemie.

In den Vereinigten Staaten werden Agribon^R und Albon^R angeboten. RANDALL et al. (1959) stellten eine geringe Toxizität von Sulfadimethoxin bei längerer Behandlung von Hund und Ratte fest. Bei der Ratte wurde nach einer Dosis von 25 mg / Tier an 4 Tagen eine Halbwertszeit von 48 Stunden errechnet. Blutkonzentrationen bewegten sich maximal zwischen 15,6 - 17 mg%. Eine Kumulation wurde nicht festgestellt. Die niedrigeren Gewebewerte nahmen in der Reihenfolge Niere, Leber, Muskulatur und Gehirn ab. Die tägliche Dosierung von 100 und 200 mg/kg KGW senkten nach 8 Wochen die Hämatokrit- und Hämoglobinwerte geringgradig. Bei allen Ratten wurde eine Hyperämie und Hypertrophie der Schilddrüse gefunden. Bei Hunden wurden Vergiftungserscheinungen bei Einzeldosen erst ab 1,6 bzw. 3,2 g/kg KGW in Form leichter Durchfälle beobachtet. Verträglichkeitsstudien über einen Monat mit 400 mg/kg KGW täglich zeigten vereinzelt Erbrechen, keine Blutwertveränderungen oder Wachstumsstörungen. Nach Behandlung über 13 Wochen mit täglich 160 mg/kg KGW konnte kein Einfluß des Sulfadimethoxins auf die Blutbildung beim Hund gefunden werden. Histologische Untersuchungen ergaben zum Teil eine geringe Hyperämie des Nierenbeckens. ADAMSON et al. (1970) fanden geringe bzw. keine Glukuronide im Harn von Katze und Kaninchen, kein N_4 -Azetyl-Sulfadimethoxin beim Hund. Hier wird das Sulfonamid hauptsächlich unverändert ausgeschieden (BRIDGES et al., 1968). Die sehr langsame Ausscheidung bei der Ratte wird mit der hohen Proteinbindung bei dieser Tierart begründet und die Möglichkeit verschieden starker Proteinbindungen bei den einzelnen Spezies diskutiert.

Da die KOTAusscheidung von Sulfadimethoxin gering war bei der Ratte, wird auch das Zirkulieren im enterohepatischen Kreislauf für möglich gehalten (ADAMSON et al., 1970).

BAGGOT (1968) zeigte beim Hund, daß eine Verringerung des Ph-Wertes den Anteil des unionisierten Sulfadimethoxins im Harn senkte und so die Verweildauer durch Reabsorption aus dem Harn verlängert wurde.

BOXENBAUM et al. (1977) fanden beim Rind nach einmaliger intravenöser Injektion von 55 mg/kg KGW eine maximale Plasmakonzentration von unter 20 mg% und eine Halbwertszeit von durchschnittlich 12,5 Stunden. Diese wurde erst nach Erreichen des Verteilungsgleichgewichtes und dem Ende der Resorption nach 12 Stunden errechnet. Ein Verteilungsvolumen von 31 % wurde ermittelt.

Im Gegensatz dazu errechneten STOWE und SISODIA (1963) aus den 1 - 12-Stunden-Werten p.appl. eine Halbwertszeit von ca. 5 Stunden. Die Proteinbindung wird mit 67 - 83 % je nach Blutkonzentration des Sulfonamids angegeben. Azetyliertes Sulfadimethoxin wurde in geringen Teilen im Blut, in größeren Teilen im Harn gefunden. 1 Stunde nach intravenöser Applikation von 214 mg/kg KGW wurden Maxima von durchschnittlich 31,8 mg% im Vollblut ermittelt, nach 2 Stunden 24,3 und nach 12 Stunden 6,6 mg%.

TSCHUDI (1972) errechnete nach intravenöser Applikation von 60 mg/kg KGW beim Pferd eine Halbwertszeit von 11,32 Stunden, beim Schwein von 15,51 Stunden (TSCHUDI, 1973) und beim Rind von 9,64 Stunden (TSCHUDI, 1973).

ULLRICH (1963) injizierte Pferden 150 mg/kg KGW Sulfadimethoxin intravenös. Maximale Blutkonzentrationen von 24,6 mg% wurden erreicht, die Halbwertszeit betrug 16 Stunden. 27 Stunden nach der Gabe von 100 mg/kg KGW wurde der Grenzwert von 5 mg% unterschritten.

Beim Hund wurde bei gleicher Dosierung der Grenzwert nach 26 Stunden erreicht. Maximalwerte im Blut von 17,7 mg% und eine Halbwertszeit von 18,8 Stunden wurden ermittelt.

Für das Schwein ergaben sich nach intraperitonealer Applikation von 100 mg/kg KGW eine Halbwertszeit von 18,8 Stunden und ein Unterschreiten des Grenzwertes von 5 mg% nach 43 Stunden.

VAN GOGH und VAN MIERT (1977) zeigten, daß pyrogen-induziertes Fieber die Resorption und die Metabolisierung von Sulfadimethoxin bei der Ziege nicht senkte.

Für den Hund empfiehlt NIEMAND (1980) eine Dosierung von initial 20 - 30 mg/kg KGW und 10 - 15 mg/kg KGW alle 24 Stunden an den folgenden Tagen.

2.2.9. Einsatz des Sulfadimethoxins beim Geflügel

SIMUNEK (1978) hält eine Rückresorption von Sulfonamiden bei älteren Hühnern durch die Kloake für möglich. Er empfiehlt Sulfonamiddosierungen beim älteren Huhn von 150 mg /kg KGW bei jüngeren von 300 mg/kg KGW, um eine wirksame Blutkonzentration zu erzielen.

NEUMANN (1972) applizierte jungen Hühnern 40 Tage lang Sulfadimethoxin in Konzentrationen von 0,0125 - 0,5 % über das Futter und stellte keine Gewichtsverluste fest.

ADAMSON et al. (1970) fanden, daß Sulfadimethoxin vom Huhn zum größten Teil unverändert im Harn und wenig als N₁-Glukuronid und N₄-Azetyl-Sulfonamid ausgeschieden wurde.

FELLIG et al. (1971) stellten fest, daß Sulfadimethoxin in Kombination mit Ormethoprim 2 Tage nach Ende einer 8-wöchigen 0,02 %igen Futterbeimischung nicht mehr im Gewebe von Hühnern nachzuweisen war, bei Puten nach einer 13-wöchigen 0,01 %igen Beimischung ebenfalls nicht mehr. Die höchsten Werte für Sulfadimethoxin wurden in den Nieren gefunden.

Untersuchungen von FRIGG et al. (1983) an Broilerküken ergaben Inkompatibilitäten zwischen Sulfadimethoxin und ionophoren Kokzidiostatika wie Monensin und Lasalocid.

Bei Puten ermittelten MARUSICH et al. (1970) für Sulfadimethoxin eine LD₅₀ von 1750 mg $\pm$ 200 mg/kg KGW.

Nach peroraler Applikation von 200 mg/kg KGW Sulfadimethoxin ermittelte ULLRICH (1963) nach 30 Minuten durchschnittliche Blutwerte von 6,5 mg%, nach 8 Stunden von 11,1 mg% und nach 37 Stunden von 5 mg% bei Hühnern. Eine 0,2 %ige Sulfadimethoxinlösung wurde 70 Stunden angeboten und ohne Zögern aufgenommen. 4 Stunden nach Ende der Trinkwassermedikation wurden durchschnittliche Blutkonzentrationen von 10,4 mg% und 35 Stunden danach noch von 5 mg% festgestellt.

Nach Verfütterung von 0,2 %igen Sulfadimethoxin-Diäten konnten ONODERA et al. (1970) bei Hühnern im Ei-Albumin Sulfonamid-Werte finden, die 1/2 so hoch wie die Blutkonzentration waren. Nach 30-tägiger Anwendung war nach 4 Tagen im Plasma, nach 6 Tagen im Ei-Albumin und nach 10 Tagen im Dotter kein Sulfadimethoxin mehr nachzuweisen. Nach Applikation von 100 mg/kg KGW Sulfonamid in den Magen konnten Plasmawerte von ca. 12 mg% ermittelt werden.

TSUNODA (1963) ermittelte Sulfadimethoxin als das wirksamste von 13 Sulfonamiden gegen *Eimeria tenella*.

MITROVIC und BAUERNFEIND (1967) untersuchten an 1660 Hühnern die chemotherapeutische Wirksamkeit von Sulfadimethoxin gegen alle pathogenen Eimeriaspezies des Huhnes. Gute Ergebnisse zeigte Sulfadimethoxin bei einer Konzentration von 0,05 % im Trinkwasser, das 3 Tage nach der Einzel- oder Mischinfektion für die folgenden 6 Tage angeboten wurde.

Bei 1050 Puten zeigte eine Konzentration von 0,025 % im Trinkwasser den gleichen Effekt nach Einzel- und Mischinfektion. Die ausgebildete Immunität war ausreichend, das medikierte Trinkwasser wurde gern aufgenommen.

MITROVIC (1967) zeigte, daß die gleiche Dosierung von 0,05 % bzw. 0,025 % einen Tag nach der Infektion mit *Pasteurella multocida* und *Haemophilus gallinarum* beim Huhn bzw. *Pasteurella multocida* bei der Pute bei einer Anwendung über 3 Tage gut wirksam war.

Für die Anwendung über das Futter wird eine Konzentration von 0,0125 % Sulfadimethoxin empfohlen, um eine gute Wirkung gegen Kokzidien der Pute und *Pasteurella multocida* zu erzielen (MITROVIC und BAUERNFEIND, 1971). Ab einer Konzentration von 0,075 % im Trinkwasser wurde eine gesenkte Aufnahme festgestellt.

In Kombination mit Ormetoprim im Verhältnis 5 : 3 ist eine Konzentration von 0,00625 % Sulfadimethoxin im Futter ausreichend als Kokzidiostatikum bei Huhn und Pute (MITROVIC et al., 1969; MITROVIC et al., 1971).

Vergiftungserscheinungen durch Sulfadimethoxin erscheinen langsam und in Form von Apathie, Hängenlassen der Flügel, hockender Stellung, Futter- und Wasserverweigerung. Nach tödlichen Dosen sterben die Tiere 24 - 96 Stunden p.appl. (MARUSICH et al., 1970).

REHM et al. (1968) halten die alleinige Verabreichung von Sulfadimethoxin in wirksamen Konzentrationen von 200 - 300 mg/kg über das Futter bei Hühnern für unwirtschaftlich.

Eine Halbwertszeit von 16 Stunden wurde für das Huhn ermittelt. Ein therapeutisch wirksamer Blutspiegel von 1,5 mg% angenommen, und nach oraler Applikation von Sulfadimethoxin nach 69 Stunden unterschritten.

Sulfadimethoxin in Kombination mit Diaveridin im Verhältnis 3 : 1 zeigte bei Küken eine gute kokzidiostatische Wirkung in einer Gesamtkonzentration von 125 mg/kg Futter (REHM und WEISER, 1968). Für den therapeutischen Einsatz bei der Kokzidiose der Hühner empfehlen BOCH und SUPPERER (1983), als wirksamstes Sulfonamid Sulfadimethoxin 6 Tage lang in Konzentrationen von 250 - 1000 ppm über das Trinkwasser anzuwenden.

Nach den Untersuchungen AUFINGER'S (1984) erschien bei der Taube Sulfadimethoxin zur Mehrfachbehandlung im 24-Stunden-Abstand in einer Dosierung von 250 mg/kg KGW als Injektionstherapeutikum einsetzbar.

VINDEVOGEL und DUCHATEL (1979) empfehlen eine 0,2 -0,3 %ige Anwendung des Sulfadimethoxins und anderer Sulfonamide bei der Behandlung der Kokzidiose der Taube.

Für Sulfadimethoxin-Natrium-20% R wird im Beipackzettel eine Wartezeit von 10 Tagen für eßbares Gewebe verschiedener Tierarten angegeben.

Für Theracanzan R wird nach oraler Applikation für Geflügel die Wartezeit mit 14 Tagen im Beipackzettel angegeben. Beide Präparate sind nicht speziell für die Taube zugelassen. Die Herausnahme der Brieftaube aus den entsprechenden Paragraphen des Arzneimittelgesetzes trotz üblichen Verzehr der Tiere wird von JAKOBY und KÖSTERS (1983) als bedenklich erachtet.

2.2.10. Bemerkungen zur Anatomie der Taube

Der Zwölffingerdarm bildet eine U-förmige Duodenalschleife, bestehend aus einem an den Magen anschließenden, absteigenden Schenkel und einem folgenden, aufsteigenden Schenkel. Als Mittelwert wird für das Jejunum eine Länge von 60 Zentimetern angegeben.

Das Ileum wird durch die beiden 2 - 7 Millimeter langen Blinddärme vom Colon abgegrenzt.

Eine Gallenblase fehlt der Taube. Aus diesem Grunde besitzt sie zwei ductus hepatoenterici. Der rechte Leber-Darm-Gang mündet in den aufsteigenden, der linke und größere in den absteigenden Schenkel der Duodenalschleife (NICKEL et al., 1973).

Durch den bei den Vögeln vorhandenen, sogenannten Pfortaderkreislauf der Nieren (NICKEL et al., 1973) werden diese zusätzlich mit venösem Blut über die Venae renalis afferentes aus den Hintergliedmaßen, der Kloake und dem Pygostyl versorgt.

Das venöse Blut dieser Venen wird unter Umgehung der Glomerula direkt dem Kapillarnetz und weiter den Venae renalis efferentes zugeführt (CLARA, 1938).

3. Eigene Untersuchungen

3.1. Material und Methoden

3.1.1. Untersuchte Tiere

150 adulte Haustauben (*Columba livia*, Gmel. 1789 var.dom.) verschiedener Rassen stammten aus dem Taubenbestand des Instituts. Das Alter der Tiere beiderlei Geschlechts betrug 1/2 bis 3 Jahre. Ein Durchschnittsgewicht von 396 g wurde ermittelt.

3.1.2. Haltung der Tiere

Während der Untersuchungen wurden die Tauben einzeln in 60 x 40 x 40 cm großen Drohtkäfigen mit Kotgitter in einem Stallraum bei Tageslicht und Temperaturen von mindestens 14°C untergebracht.

3.1.3. Fütterung der Tiere

Zur freien Aufnahme wurden Tauben-Körner-Alleinfutter (Natural Standard der Firma Schneemaecker, Antwerpen), Taubengrit (Natural Grit, gleiche Firma) und frisches Leitungswasser angeboten.

3.1.4. Vorhergehende Untersuchungen

Sämtliche Tiere waren mit Ausnahme von Kokzidien frei von Ekto- und Endoparasiten. Dies wurde durch mehrmalige Kotuntersuchungen, Kropfabstriche und klinische Untersuchungen festgestellt. Die Ausscheidung von Salmonellen wurde durch bakteriologische Kotuntersuchung nach Anreicherung, das Vorhandensein von Antikörpern gegen Salmonellen durch Objektträger-Agglutination ausgeschlossen. Antikörper gegen Paramyxoviren und Herpesviren der Taube konnten mittels Hämagglutinations-Hemmungstest bzw. Agargel-Präzipitationstest bei keinem Tier nachgewiesen werden.

3.1.5. Kotgewinnung

In einer Plastikschaale konnte der gesamte, innerhalb von 24 Stunden durch das Kotgitter des Käfigs gefallene Kot einer Taube gesammelt werden. Er wurde täglich gegen 11 Uhr mit einem Metallspachtel entnommen, in einen Plastikbecher gegeben, gewogen und anschließend untersucht.

3.1.6. Quantitative Kotuntersuchung

Nach dem Wiegen wurde der Kot mit einem Metallspatel gründlich durchmischt. 1 - 3 g des 24-Stunden-Kots wurden mit 50 ml, bei Bedarf mit 100 ml einer Natriumchlorid-Zinkchloridlösung der Dichte 1,3 aufgerührt. (1 Liter gesättigte Kochsalzlösung und ca. 150 g Zinkchlorid ergeben eine Dichte von 1,3). Diese Kot-suspension wurde durch ein Kaffeesieb geschüttet und sofort 0,5 ml des Filtrats entnommen. Hiermit wurde eine Vertiefung einer McMasterkammer modifiziert nach Wetzel gefüllt. Nach Abschluß der Flotation nach etwa 3 Minuten wurden die 10 Bahnen eines Zählfeldes unter dem Mikroskop bei 100-facher Vergrößerung ausgezählt. Die erhaltene Zahl X wurde in die Formel

$$\frac{X}{\text{g Kot}} \cdot \frac{50 \text{ (100) ml}}{0,15 \text{ ml}} =$$

ausgezählte Kokzidienoozysten · Verdünnung mit Flotationslösung
g Kot des 24-Stunden-Kots · Volumen des Zählfeldes

eingesetzt und so die Zahl der Kokzidienoozysten pro g Kot errechnet. Multipliziert mit der Tageskotmenge ergab dies die Gesamtzahl der innerhalb von 24 Stunden ausgeschiedenen Oozysten des jeweiligen Einzeltieres.

3.1.7. Qualitative Kotuntersuchung

Falls bei der qualitativen Kotuntersuchung keine Kokzidienoozysten im Zählfeld zu entdecken waren, wurde eine Flotation durchgeführt.

Dazu wurde der Kot in der beschriebenen Flotationslösung suspendiert und durch ein Kaffeesieb in ein Flotationsröhrchen gefüllt. Dies wurde mit einem Deckgläschen abgedeckt. Nach 10 Minuten wurde das Deckgläschen auf einem Objektträger bei 100-facher Vergrößerung unter einem Mikroskop durchgemustert.

3.1.8. Infektionsmaterial

Für die künstliche Infektion wurden sporulierte Kokzidienoozysten aus Mischkulturen von *Eimeria labbeana* und *Eimeria columbarum* verwendet. Ausgangsmaterial war eine Kokzidienoozystensuspension aus einer Kotprobe mehrerer natürlich infizierter Tauben, die an das Institut zur parasitologischen Untersuchung gelangt war.

Um eine größere Menge von Infektionsmaterial zu erhalten, wurden 3 Tauben mit diesem Feldisolat künstlich infiziert und deren Kot nach 6 und 7 Tagen entnommen und aufbereitet. Dieses Material diente dann zur künstlichen Infektion oder zur Vermehrung in einer erneuten Passage.

Bei der Aufbereitung wurde der Kot mit Leitungswasser aufgerührt, durch ein Kaffeesieb in Zentrifugenbecher überführt und bei 1200 mal g 10 Minuten zentrifugiert.

Der Überstand wurde mit einer Saugpumpe vorsichtig abgesaugt und verworfen, das Sediment in gesättigter Kochsalzlösung resuspendiert und erneut für 10 Minuten zentrifugiert. Mit einer schräg abgebrochenen Pasteurpipette (möglichst gezackte Bruchkante) wurden die Oozysten direkt von der Oberfläche abgesaugt. Die so abgesaugte Flüssigkeit wurde mit der 20-fachen Menge Leitungswasser verdünnt und erneut 10 Minuten zentrifugiert. Der Überstand wurde abgesaugt und verworfen, das Sediment in Leitungswasser resuspendiert. Dieser Waschvorgang wurde 5 mal wiederholt. Die so gewonnene Oozystensuspension wurde nach Zugabe von einigen Tropfen Kaliumdichromatlösung bei Zimmertemperatur in Petrischalen ohne Deckel 4 Tage zur Sporulation aufgestellt. Die sporulierten Oozysten wurden anschließend bei 4°C gelagert.

3.1.9. Künstliche Infektion

Vor der künstlichen Infektion mußte jeweils das Kaliumdichromat in mehreren Waschvorgängen aus der Oozystensuspension entfernt werden.

Die Zahl der sporulierten Oozysten pro ml der Suspension wurde mit Hilfe der McMasterkammer bestimmt. Jeder Taube wurde die 100.000 sporulierte Oozysten enthaltende Menge mit einer Knopfkanüle gegen 16 Uhr in den Kropf appliziert. Das Infektionsmaterial war nicht älter als einen Monat.

3.1.10. Intramuskuläre Applikation des Sulfadimethoxin-Natrium

Präparat: Sulfadimethoxin-Natrium 20~~0~~^R
Zusammensetzung: 1 ml enthält:
Sulfadimethoxin-Natrium 200,00 mg
Benzylalkohol 9,40 mg
Natriumpyrosulfit 1,00 mg
(als Konservierungsmittel)
Hersteller: Vemie Veterinär Chemie GmbH, Kempen

Das Präparat wurde 1x täglich im Abstand von 24 Stunden 2 mal 3 Tage mit einer Pause von 2 Tagen in einer Dosis von 250 mg/kg KGW intramuskulär, unter Benutzung von Einwegspritzen und -kanülen in den Musculus pectoralis profundus (POHLMAYER und WISSDORF, 1976) jeweils um 8 Uhr appliziert. Vorher wurde das Einzeltier auf einer Digitalwaage (Söhnle) mit einer Genauigkeit von ± 1 g gewogen und die benötigte Dosis auf 1/100 ml gerundet berechnet.

3.1.11. Orale Applikation des Sulfadimethoxin

Präparat: Madribon^R-Substanz (Sulfadimethoxin)
Hersteller: Hoffmann-La Roche AG
Nach Feststellung des individuellen Gewichts der Einzeltiere wurde entsprechend einer Dosis von 250 mg/kg KGW Sulfadimethoxin-Pulver in Gelatine kapseln mit einem Volumen von 0,75 ccm (Capsulae operculatae der Firma G. Pohl-Boskamp GmbH + Co, Hohenlockstedt) eingewogen.
Diese wurden im 24-Stunden-Abstand 2 mal 3 Tage mit 2 Tagen Pause jeweils um 8 Uhr mit Hilfe einer anatomischen Pinzette den zu untersuchenden Tieren in den Oesophagus appliziert.

3.1.12. Applikation des Sulfadimethoxin über das Trinkwasser

Präparat: Theracanzan^R
Zusammensetzung: 1 ml enthält:
Sulfadimethoxin 334 mg
Hersteller: MSD AGVET Therapogen-Werk, Grünwald

1000 ppm Sulfadimethoxin (entsprechend 3 ml des Präparates und 1 Liter Wasser) wurden 12 Stunden abgestandenem, 15°C warmem Leitungswasser zugesetzt. Dies wurde den zu untersuchenden Tauben ab 8 Uhr für jeweils 24 Stunden an 2 mal 3 Tagen mit einer Pause von 2 Tagen als alleiniges Trinkwasser in Plastiktrinkgefäßen angeboten. 12 Stunden vor Beginn der Medikation des 1. und des 4. Tages wurde das normale Trinkwasser entzogen.

3.1.13. Prüfung des klinischen Verhaltens

Das Verhalten der Tiere wurde täglich beobachtet. Hierbei wurden Aufmerksamkeit, Bewegungsdrang, Kotbeschaffenheit, Wasseraufnahme, Appetit, Regurgitieren von Nahrung, Zustand des Gefieders und das Allgemeinbefinden beurteilt.

3.1.14. Blutentnahme

Die Blutentnahme erfolgte mit Hilfe von Einwegspritzen und -kanülen aus der linken oder rechten Vena cutanea ulnaris, wobei ein Zusatz von Lithium-Heparin eine Gerinnung verhinderte. Das Blut wurde in Plastikeinwegröhrchen gefüllt und entweder sofort oder innerhalb von 3 Tagen nach Lagerung bei - 18°C weiterverarbeitet. Die Zeitpunkte der Blutentnahmen nach Applikation des Sulfonamids, im Fall der Trinkwasserapplikation nach Beginn der Medikation, sind den entsprechenden Tabellen zu entnehmen. Da die Zahl der Tiere einer Untersuchungsanordnung begrenzt war und je Entnahmezeitpunkt die Sulfonamid-Blut-Konzentration von 5 Tauben bestimmt wurde, mußte jedem Tier innerhalb von 8 Tagen 4 mal je 1,5 - 2 ml Blut entnommen werden.

3.1.15. Entnahme von Gewebeproben

Nach mechanischer Betäubung wurden die Tiere durch Blutentzug getötet.

Zur Bestimmung der Sulfonamid-Gewebe-Konzentration wurde jeweils ein 1 - 2 g schweres Stück Darm samt Inhalt im Bereich

- I. Duodenalschleife, absteigender Schenkel
- II. der Mitte des Dünndarms, wozu der Darm vom Mesenterium gelöst und ausgebreitet wurde, und so der Mittelpunkt der Strecke Pylorus Blinddärme festgestellt wurde,
- III. Ileum proximal der Blinddärme

entnommen und wie unter 3.1.16.6. beschrieben, weiterbehandelt.

Für die histologische Untersuchung wurden der Dünndarm an oben beschriebenen Stellen, Dickdarm, Leber und Nieren entnommen und in Bouin-Lösung mindestens 24 Stunden fixiert.

3.1.16. Sulfonamid-Nachweis

3.1.16.1. Benötigte Reagentien

Für den Sulfonamid-Nachweis werden folgende Reagentien benötigt:

Säuregemisch:	1 Teil einer 1-N-Salzsäure (Merck Nr.9057), 0,6 Teile einer 20 %igen Trichloressigsäure- lösung (Merck Nr. 9415) und 0,6 Teile Aqua bidest., die unmittelbar vor Gebrauch gemischt werden,
Natriumnitrit:	(Merck Nr. 6549) 0,1 %ige wässrige Lösung,
Ammoniumamido- sulfonat:	(Merck Nr. 1220) 0,5 %ige wässrige Lösung,
Kupplungs- komponente:	(Merck Nr. 6237) 0,1 %ige wässrige Lösung mit N -(Naphthyl- (1))- aethylendiammoniumdichlorid, die wegen ihrer Lichtempfindlichkeit in einer braunen Flasche aufbewahrt wurde,
absoluter Alkohol:	DAB 7

Die Natriumnitrit-, Ammoniumamidossulfonat- und Kupplungskomponentenlösungen wurden bei 4°C aufbewahrt, wöchentlich neu angesetzt und erst nach Erwärmung auf Zimmertemperatur verwendet.

3.1.16.2. Sulfonamid-Bestimmung im Blut

Zur Untersuchung wurden die Blutproben auf eine Temperatur von 20°C eingestellt. Die Bestimmung des Sulfonamid-Gehaltes im Vollblut erfolgte nach der von BRATTON und MARSHALL (1939) entwickelten und von PADOWETZ, SCHMID und DRUEY (1961) modifizierten Methode. Diese Bestimmungsverfahren wurde bereits von vielen Untersuchern bei verschiedenen Tierarten angewandt und hat sich auch beim Geflügel gut bewährt (LÜDERS et al. 1974, BUNTENKÖTTER 1977, BORNHORST 1978, AUFINGER 1984). Das Prinzip dieser Methode beruht auf einer Diazotierung der freien Aminogruppe des Sulfonamids. Die Azoniumverbindung wird durch Zugabe einer Kupplungskomponente in einen violetten Azofarbstoff überführt und mittels eines Photometers gemessen. Acetyliertes, nicht direkt reagierendes Sulfonamid wird nicht erfaßt.

3.1.16.3. Untersuchungsablauf

5 ml Aqua bidest. wurden in ein Reagenzglas pipettiert. Hierzu wurden 1 ml der zu untersuchenden Vollblutprobe gegeben. Nach kräftigem Schütteln mit Hilfe eines Schüttelgerätes (Cenco Instrumenten MIS. N.V.) bis zur vollständigen Hämolyse wurden 10 ml des Säuregemischs einpipettiert. Um eine gute Ausfällung

des Bluteiweißes zu erreichen, wurde das Reagenzglas zwischen den Handflächen gerollt. Nach einer Reaktionszeit von 10 Minuten wurde der braune Niederschlag durch Filtration abgetrennt. Vom Filtrat wurden je 5 ml in zwei Reagenzgläser überführt. Diesen wurde je 1 ml der Natriumnitritlösung zugegeben und nach kräftigem Schütteln und einer 5-minütigen Wartezeit zur Zerstörung des überschüssigen Natriumnitrits 1 ml der Ammoniumamidosulfonat-lösung zugegeben und geschüttelt. Nur dem Inhalt eines Reagenzglases wurde 1 ml der Kupplungskomponentenlösung zugesetzt und geschüttelt, worauf sich die violette Färbung einstellte. Der Inhalt des zweiten Reagenzglases diente als Blindwert. Wiederum nach 10 Minuten Wartezeit wurden nun 2 ml, beim Blindwert 3 ml absoluter Alkohol zugefügt und erneut geschüttelt. Anschließend erfolgte die Messung der Farbtintensität gegen den Blindwert mit Hilfe eines Spektralphotometers (Phillips SP 6-550 UV/VIS Pye Unicam) bei einer Wellenlänge von 546 nm und einer Schichtdicke von 10 mm.

3.1.16.4. Bezugssystem

Zur Umrechnung der so erhaltenen Extinktionswerte in absolute Werte ist ein Bezugssystem erforderlich. Hierzu wurden Konzentrationsreihen mit bekanntem Sulfonamidgehalt aufgestellt. 100 mg Sulfadimethoxin- bzw. Sulfadimethoxin-Natrium-Reinsubstanz wurden in einigen ml gesättigter Natriumbikarbonatlösung gelöst. Nach Zugabe von Aqua bidest. ad 1000 ml lag eine Sulfonamid-Konzentration von 100 µg/ml vor. Von dieser Lösung wurden 50 ml in einen Meßkolben pipettiert und mit Aqua bidest. auf 100 ml aufgefüllt. Ausgehend von dieser 50 µg Sulfonamid pro ml enthaltenden Testlösung wurde eine Konzentrationsreihe nach folgendem Schema aufgestellt:

Taubenblut	ml	1	1	1	1	1	1
Aqua bidest.	ml	5	4	3	2	1	0
Sulfonamid-Testlösung	ml	0	1	2	3	4	5

Sulfonamid-Konzentration	0	50	100	150	200	250	µg/ml
--------------------------	---	----	-----	-----	-----	-----	-------

Jeder dieser Konzentrationen wurde wie unter 3.1.16.3. beschrieben 10 ml Säuregemisch zugesetzt und weiterbehandelt.

Setzt man bei der Berechnung für x die Konzentration des Sulfonamids in der Testlösung und für y die dafür gemessene Extinktion, so erhält man unter Zugrundelegung der allgemeinen Geradengleichung

$$y = a + bx$$

nach linearer Regression für das Sulfadimethoxin-Natrium folgende Geradengleichung

$$y = - 0,002530 + 0,003971x$$

$$r = 0,995062$$

und für das Sulfadimethoxin die Geradengleichung

$$y = 0,008937 + 0,004797x$$

$$r = 0,996302$$

Diese mit Hilfe eines Tischrechners (97 S I/O Calculator der Firma Hewlett-Packard) aufgestellten Geradengleichungen beruhen auf den Ergebnissen von je 5 Verdünnungsreihen mit unabhängig von einander angesetzten Sulfonamid-Testlösungen und Blut von Haustauben, die wie unter 3.1.9. beschrieben, eine Woche vor der Blutentnahme mit 100.000 sporulierten Oozysten infiziert worden waren.

Die Spezifitätsgrenze der Methode liegt bei 1 µg/ml.

Die Sulfonamid-Konzentrationen im Blut der zu untersuchenden Proben wurden aus den ermittelten Extinktionen an Hand der aufgestellten Geradengleichungen mit Hilfe des Rechners berechnet.

3.1.16.5. Sulfonamid-Blutbindung

Um die Bindung des Sulfonamids an Bluteiweiß zu ermitteln, wurden Verdünnungsreihen ohne Blutzusatz erstellt.

Aqua bidest.	6	5	4	3	2	1
Sulfonamid-Testlösung	0	1	2	3	2	1
Sulfonamid-Konzentration µg/ml	0	50	100	150	200	250

Nach der Berechnung mittels linearer Regression ergaben sich aus je 5 Verdünnungsreihen folgende Geradengleichungen ohne Blutzusatz

für Sulfadimethoxin-Natrium

$$y = 0,01369 + 0,004831x$$

$$r = 0,997433$$

für Sulfadimethoxin

$$y = 0,01010 + 0,005774x$$

$$r = 0,998724$$

Die Bindung des Sulfonamids an das Bluteiweiß ergibt sich durch Bildung des Quotienten der beiden Geradengleichungen :

für das Sulfadimethoxin-Natrium

$$\frac{0,003971}{0,004831} = 0,821983$$

für das Sulfadimethoxin

$$\frac{0,004797}{0,005774} = 0,830793$$

Daraus ergibt sich, daß rund 82,2 % des Sulfadimethoxin-Natriums, bzw. 83,1 % des Sulfadimethoxins als freies Sulfonamid vorlagen und 17,8 % bzw. 16,9 % an Bluteiweiß absorbiert waren und nicht nachgewiesen wurden, da sie mit dem ausgefällten Bluteiweiß abfiltriert wurden.

3.1.16.6. Sulfonamid-Bestimmung im Darm und -inhalt

Zur Bestimmung der Sulfonamid-Darm-Konzentration wurden jeweils 1 - 2 g Darm samt Inhalt wie unter 3.1.15. beschrieben entnommen, auf einer Analysenwaage auf 1/1000 g genau gewogen und nach Zugabe von 3 ml Aqua bidest. auf ein g Gewebe mittels eines Ultra-Turrax bei 2000 U/min homogenisiert. Nach Lagerung der Proben über Nacht wurden sie bei 3000 U/min 10 Minuten bei 1300 mal g zentrifugiert (Beckmann Zentrifuge J 6/2200 x g) (NIELSEN, RASMUSSEN 1975) und die Sulfonamid-Konzentration gemäß der Methode nach BRATTON und MARSHALL (1939) ermittelt.

3.1.16.7. Untersuchungsablauf

Wie unter 3.1.16.3. beschrieben wurde 1 ml des Überstandes an Stelle des Blutes zu 5 ml Aqua bidest. in ein Reagenzglas gegeben und weiterbehandelt.

3.1.16.8. Bezugssystem

Um aus der gemessenen Extinktion die Sulfonamid-Konzentration im Darm zu berechnen, mußten wiederum Geradengleichungen aufgestellt werden. Ausgehend von einer Testlösung mit einer Sulfonamid-Konzentration von 50 µg/ml wurden je 5 Konzentrationsreihen nach folgendem Schema aufgestellt :

Darmhomogenisat mit 3 ml Aqua bidest. pro g Gewebe verdünnt	ml	1	1	1	1	1	1
Aqua bidest.	ml	5	4	3	2	1	0
Sulfonamid-Testlösung	ml	0	1	2	3	4	5

Sulfonamid-Konzentration im Darmhomogenisat in µg/ml	0	50	100	150	200	250
---	---	----	-----	-----	-----	-----

Aus den Ergebnissen der 5 einzeln angesetzten Eichkurven wurden Geradengleichungen unter Berücksichtigung der Verdünnung des Taubendarmes und -inhaltes mit 3 ml Aqua bidest. pro g mittels linearer Regression errechnet :

fUr Sulfadimethoxin-Natrium

$$y = 0,004200 + 0,001205x$$

$$r = 0,999454$$

fUr Sulfadimethoxin

$$y = 0,001365 + 0,001432x$$

$$r = 0,999614$$

In diese Geradengleichungen wurden die ermittelten Extinktionswerte eingesetzt und so die Sulfonamid-Konzentration in µg/g Darm berechnet.

3.1.17. Bestimmung des Hämatokritwertes

Das, wie unter 3.1.14. beschrieben, entnommene Blut wurde sofort aus den heparinisierten Plastikeinwegröhrchen in Mikrohämatokrit-Röhrchen aufgesogen, diese mit Wachs verschlossen und anschließend in einer Combifuge (Heraeus Christ) mit 600 mal g 10 Minuten zentrifugiert. Danach wurde mittels einer Vergleichstabelle der Hämatokritwert in Volumenprozent bestimmt.

3.1.18. Histologie

Die Organproben von Leber, Niere und Darm wurden unmittelbar nach der Entnahme jeweils mindestens 24 Stunden in Bouin-Lösung fixiert. Jede Organprobe wurde in Paraffin eingebettet und geschnitten. Die Schnittdicke betrug 3 - 4 μm . Die Färbung aller Gewebe erfolgte mit Hämatoxylin-Eosin.

3.1.19. Statistische Auswertung

Alle statistischen Berechnungen wurden mit dem erwähnten Rechner durchgeführt. Die Halbwertzeiten (HWZ) und die Grenzwerte wurden aus den 6, 12 und 24-Stunden-Mittelwerten bzw. aus den 12, 24 und 2 Stunden-Mittelwerten bei der Trinkwassermedikation nach den Formeln

$$b = \frac{\sum x_i \ln y_i - \frac{1}{n} (\sum x_i)(\sum \ln y_i)}{\sum x_i^2 - \frac{1}{n} (\sum x_i)^2}$$

$$a = \exp \left[\frac{\sum \ln y_i}{n} - b \cdot \frac{\sum x_i}{n} \right]$$

errechnet.

3.2. Untersuchungsanordnung

In Voruntersuchungen wurden die Bezugssysteme zur Berechnung der Sulfonamid-Konzentration im Blut, ohne Blut und im Darm und -inhalt von künstlich mit Kokzidienoozysten infizierten Tauben aufgestellt.

In der ersten Untersuchungsanordnung wurde die Wirkung von intramuskulär appliziertem Sulfadimethoxin-Natrium auf die Oozysten-ausscheidung, die Blut- und Darm-Konzentrationen und den Hämato-kritwert bestimmt. In der zweiten Untersuchungsanordnung wurde diese für oral appliziertes Sulfadimethoxin, in der dritten für die Trinkwassermedikation bestimmt.

Untersuchungsanordnung I

Diese wurde aus technischen Gründen in 3 Gruppen unterteilt. 2 mal 18 und einmal 24 Tauben wurden künstlich mit je 100.000 sporulierten Oozysten infiziert. 39 Tage wurde der Kot der 1. und 2. Gruppe quantitativ, bei negativem Ergebnis auch quali-tativ untersucht und die Kokzidienausscheidung pro g Kot und pro Tier und Tag berechnet. Nachdem ein deutlicher Anstieg der Oozystenausscheidung festgestellt worden war, wurde den Tieren ab dem folgenden Tag 2 mal 3 Tage mit 2 Tagen Pause im 24-Stunden-Abstand 250 mg/kg KGW Sulfadimethoxin-Natrium intramuskulär appli-ziert. Jeweils 5 Tieren wurde 1, 6, 12 und 24 Stunden p.appl. an den 6 Behandlungstagen, zusätzlich 20, 40, 90 Minuten und 2 Stunden p.appl. des 1. Tages Blut entnommen. 2 mal 3 Tauben blie-ben unbehandelt (IUC = infected, unmedicated control). Bei den 24 wie oben therapierten Tauben der Gruppe 3 wurde am 1. und 3. Behandlungstag 2, 6, 12 und 24 Stunden p.appl. von je 3 Tauben die beschriebenen Darmabschnitte (s.3.1.15.) entnommen. Für die histologische Untersuchung wurde das Gewebe 24 Stunden p.appl. des 3. Tages entnommen.

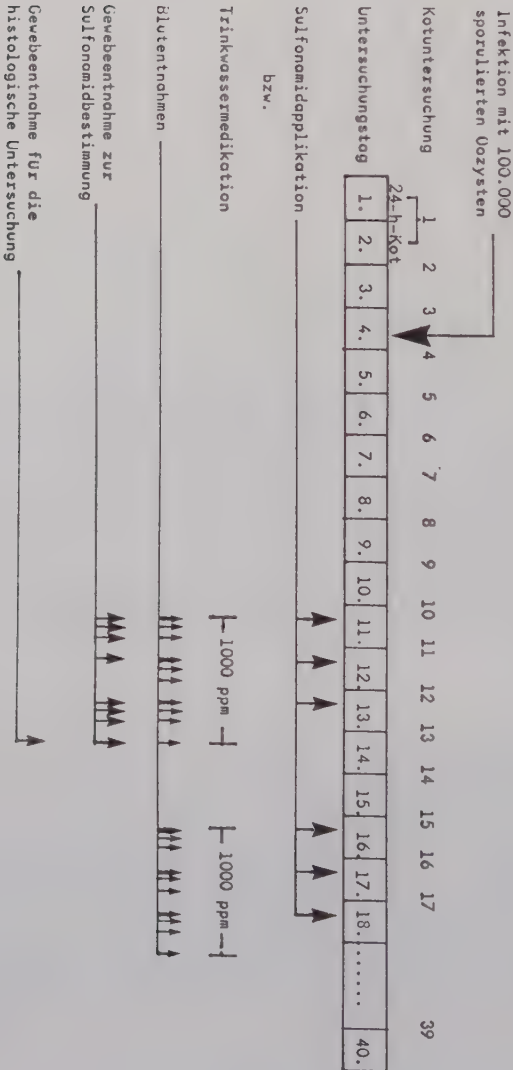
Untersuchungsanordnung II

45 Tauben wurden mit 100.000 sporulierten Oozysten infiziert. Über 39 Tage wurde der Kot von 21 Tauben untersucht. 39 Tiere wurden nach einem Anstieg der Oozystenausscheidung 2 mal 3 Tage mit einer Pause von 2 Tagen im 24-Stunden-Abstand mit 250 mg/kg KGW Sulfadimethoxin in Gelatine kapseln oral behandelt. 6 Tiere blieben unbehandelt. Täglich wurde 2, 6, 12 und 24 Stunden p. appl., zusätzlich am 1.Tag 4 Stunden p.appl. von je 5 Tauben Blut ent-nommen, Am 1. und 3. Therapietag wurde von je 3 Tauben 2, 6, 12 und 24 Stunden p.appl. Darm zur Sulfonamid-Bestimmung und am 3. Tag 24 Stunden p.appl. für die histologische Untersuchung ent-nommen.

Untersuchungsanordnung III

45 Tauben wurden mit 100.000 sporulierten Oozysten infiziert. Über 39 Tage wurde der Kot von 21 Tauben untersucht. Nach einem deutlichen Anstieg der Oozystenausscheidung wurden 39 Tauben 2 mal 3 Tage mit einer 2-tägigen Pause mit 1000 ppm Sulfadimethoxin über das Trinkwasser behandelt (s. 3.1.12.). 6 Tiere blieben unbehandelt (IUC). Täglich wurde 2, 6, 12 und 24 Stunden nach Beginn der Trinkwassermedikation, am 1. und 4. Tag zusätzlich 4 Stunden danach von je 5 Tauben Blut entnommen. Von je 3 Tieren wurden am 1. und 3. Behandlungstag 2, 6, 12 und 24 Stunden nach Beginn der Medikation die entsprechenden Darmabschnitte entnommen, am 3. Tag nach 24 Stunden die entsprechenden Gewebeproben.

Schema : Untersuchungsanordnung



4. Ergebnisse

4.1. Untersuchungsanordnung I

Diese Untersuchungsanordnung diente dem Vergleich der Sulfonamidkonzentration im Blut Kokzidien-infizierter Tauben mit der gesunder Tauben. AUFINGER (1984) hatte bei einer intramuskulären Applikation von 250 mg/kg KGW Sulfadimethoxin-Natrium im 24-Stunden-Abstand über 3 Tage keine Unterschreitung des Grenzwertes von 50 µg/ml innerhalb 24 Stunden p.appl. festgestellt. Weiterhin sollte geklärt werden, ob eine Reduzierung oder Unterbindung der Oozystenausscheidung zu diesem Zeitpunkt mit einer Dosierung von 250 mg/kg KGW Sulfadimethoxin-Natrium im 24-Stunden-Abstand über 2 mal 3 Tage mit 2 Tagen Pause möglich ist.

4.1.1. Oozystenausscheidung während der intramuskulären Sulfadimethoxin-Natrium-Therapie

Die Zahlen der Tabelle 1 und Abbildung 1 entsprechen den Mittelwerten aus 30 bzw. 6 untersuchten Einzelkotproben.

Bei beiden Gruppen stieg die Oozystenausscheidung zur 9.Kotuntersuchung, die dem Zeitraum 4 - 5 Tage und 19 Stunden nach der künstlichen Infektion entspricht, deutlich an. Bei der behandelten Gruppe wurde nach einem Maximum bei der 10.Untersuchung ein schneller Abfall gegen Null festgestellt. Die Kotuntersuchungen 15 - 20 ergaben keine Oozystenausscheidung.

Ab der 21. Untersuchung, entsprechend der Zeit 3 - 4 Tage und 3 Stunden nach der letzten Sulfonamidapplikation, stieg die Ausscheidung erneut auf 6.613696 Oozysten/Tier/Tag im Mittel an. Bei der Gruppe der unbehandelten Tauben fiel dagegen nach Maxima bei der 10. und 11.Kotuntersuchung die Oozystenausscheidung fortlaufend zum Ende des Untersuchungszeitraums ab.

Vergleichend betrug die Summe der Mittelwerte von 39 Tagen für die behandelten Tiere 68.891429, für die unbehandelten Tiere 79.015234 Oozysten/Tier, bzw. 3.842584 und 3.533276 Oozysten/g Kot.

Abbildung 1: Oozystenausscheidung während der intramuskulären Sulfadimethoxin-Natrium-Therapie

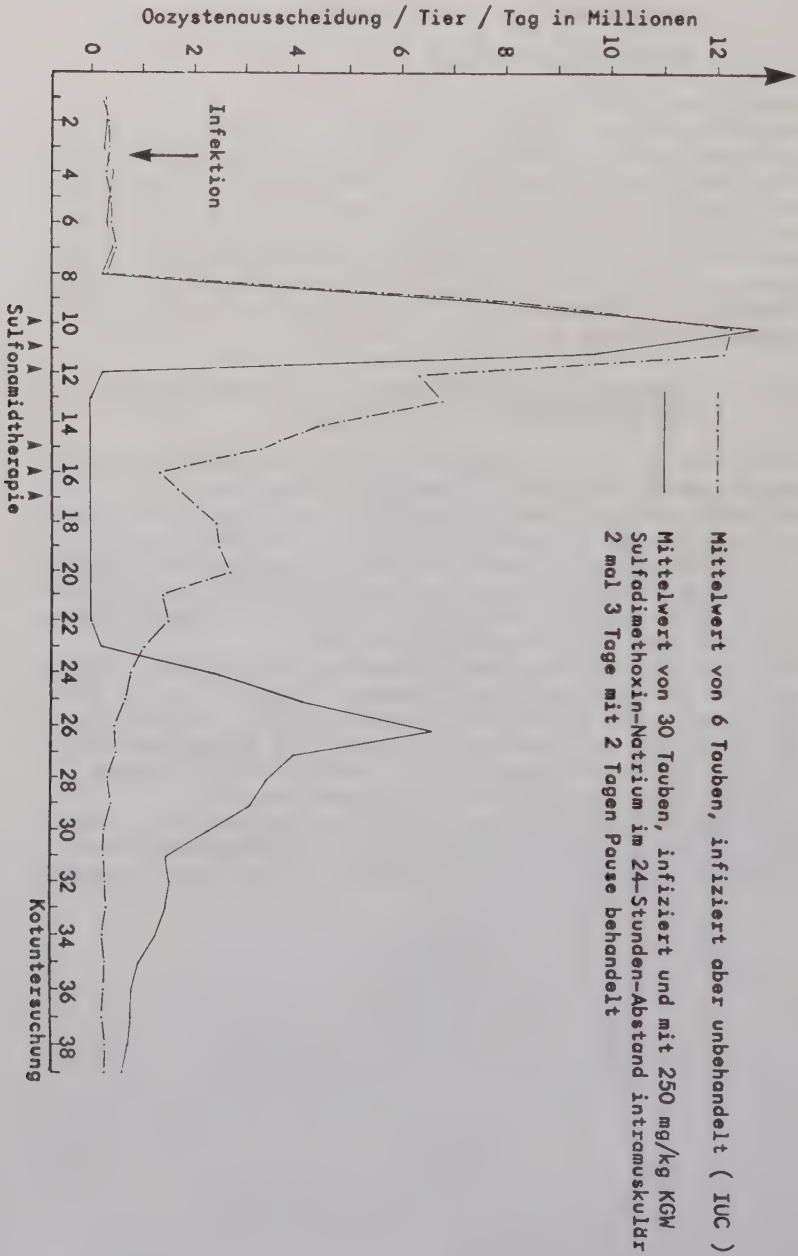


Tabelle 1: Einfluß einer intramuskulären Behandlung 6 Tage und 16 Stunden nach Infektion mit 100.000 sporulierten Oozysten mit 250 mg/kg KGW Sulfadimethoxin-Natrium im 24-Stunden-Abstand an 2 mal 3 Tagen mit 2 Tagen Pause auf die Oozystenausscheidung im Vergleich zu unbehandelten Tauben

Kot- unter- suchung	Mittelwert von 30 Tauben, die infiziert und mit SDM-Na i.m. 250 mg/kg KGW behandelt wurden			Mittelwert von 6 Tauben, die infiziert wurden, aber unbehandelt blieben (IUC)		
	Oozysten/ g Kot	Oozysten/ Tag	g Kot/ Tag	Oozysten/ g Kot	Oozysten/ Tag	g Kot/ Tag
1	14676	292243	20,54	7604	198103	24,08
2	14344	304845	20,90	9599	331605	24,66
3	10982	240812	21,06	13848	350279	22,08
4	20332	430123	19,90	10554	291409	23,91
5	18990	347802	21,05	16257	372678	20,91
6	13165	311394	20,53	12224	382265	24,33
7	19635	421304	19,43	17560	498021	24,58
8	10043	238096	19,88	10370	330142	24,00
9	400217	7776346	19,23	438974	8147789	19,83
10	501320	12752871	20,90	566406	12294568	24,50
11	1191704	9725704	8,38	585706	12124020	24,16
12	19740	222003	11,73	273842	6369709	24,50
13	292	6144	23,33	292006	6822474	22,83
14	3	91	24,80	171591	4521396	26,06
15	0	0	28,05	153694	3312998	23,25
16	0	0	19,31	58583	1365124	25,25
17	0	0	20,22	108616	2452658	25,02
18	0	0	28,10	90252	2451647	29,33
19	0	0	37,50	96055	2532438	29,16
20	0	0	36,06	109982	2727160	25,00
21	482	11486	31,56	71753	1426001	21,25
22	674	27428	31,48	64658	1523394	25,58
23	6535	220181	27,10	45572	1074696	28,08
24	84243	2421122	26,95	58473	1323468	27,58
25	176029	4129515	23,92	35280	805079	28,25
26	300546	6613696	25,08	31118	684324	24,25
27	184758	3938241	24,29	19622	484581	27,16
28	151889	3420172	24,16	23969	529580	23,92
29	143878	3110834	23,53	13970	346755	26,41
30	127356	2303427	23,96	18070	426324	26,83
31	69033	1501820	22,71	11827	299142	25,00
32	67341	1550477	22,79	11435	320187	24,00
33	65768	1473853	21,53	12864	331621	25,66
34	54470	1269087	21,73	12518	267729	21,00
35	43921	951195	20,72	12866	303040	27,66
36	37975	809560	20,88	11480	259277	25,58
37	37084	788850	19,50	11941	238833	22,00
38	30094	691060	20,77	11593	252138	23,25
39	26094	589647	21,42	10538	242582	23,65

4.1.2. Sulfadimethoxin-Konzentration im Blut
Kokzidien-infizierter Tauben nach intramuskulärer Mehrfachbehandlung

Die Sulfonamid-Blut-Konzentrationen nach intramuskulärer Applikation von 250 mg/kg KGW Sulfadimethoxin-Natrium im 24-Stunden-Abstand an 2 mal 3 Tagen mit 2 Tagen Pause geben die Tabelle 2 und die Abbildung 2 graphisch wieder.

Es wurden maximale Sulfonamid-Konzentrationen von 355,40 - 424,18 µg/ml Blut an den einzelnen Tagen erreicht. Die Sulfonamidausscheidung verlief exponentiell.

Die Halbwertszeiten nahmen vom 1. - 3. Tag von 13,50, 6,04 auf 4,59 Stunden, vom 4. - 6. Tag von 5,32, 4,55 auf 3,83 Stunden ab. Die Grenzwerte von 50 µg Sulfonamid pro ml Blut wurden am 1. Tag nicht, am 2. und 3. Tag nach 20,12 und 15,91 Stunden, am 4., 5. und 6. Tag nach 17,44, 15,08 und 13,58 Stunden p.appl. unterschritten.

Nach der Injektion des ersten Tages traten bei allen behandelten Tieren Unverträglichkeitssymptome in Form von Apathie, Regurgitieren von Nahrung, Futter- und Wasserverweigerung für einige Stunden auf. An den folgenden Tagen ließen diese Symptome nach, so daß nach der Injektion des 6. Tages nur noch 5 Tiere von 30 regurgitierten.

Der Kot der unbehandelten und der behandelten Tiere wurde gleichzeitig mit dem Anstieg der Oozystenausscheidung weicher.

Nach Beginn der Sulfonamidtherapie sank die durchschnittliche Tageskotmenge der behandelten Tiere deutlich von 20.90 auf 8.38 g. Dieser Kot war dunkelgrün und schleimig.

Abbildung 2: Sulfadimethoxin-Konzentration im Blut Kokzidien-infizierter Tauben nach intramuskulärer Mehrfachbehandlung

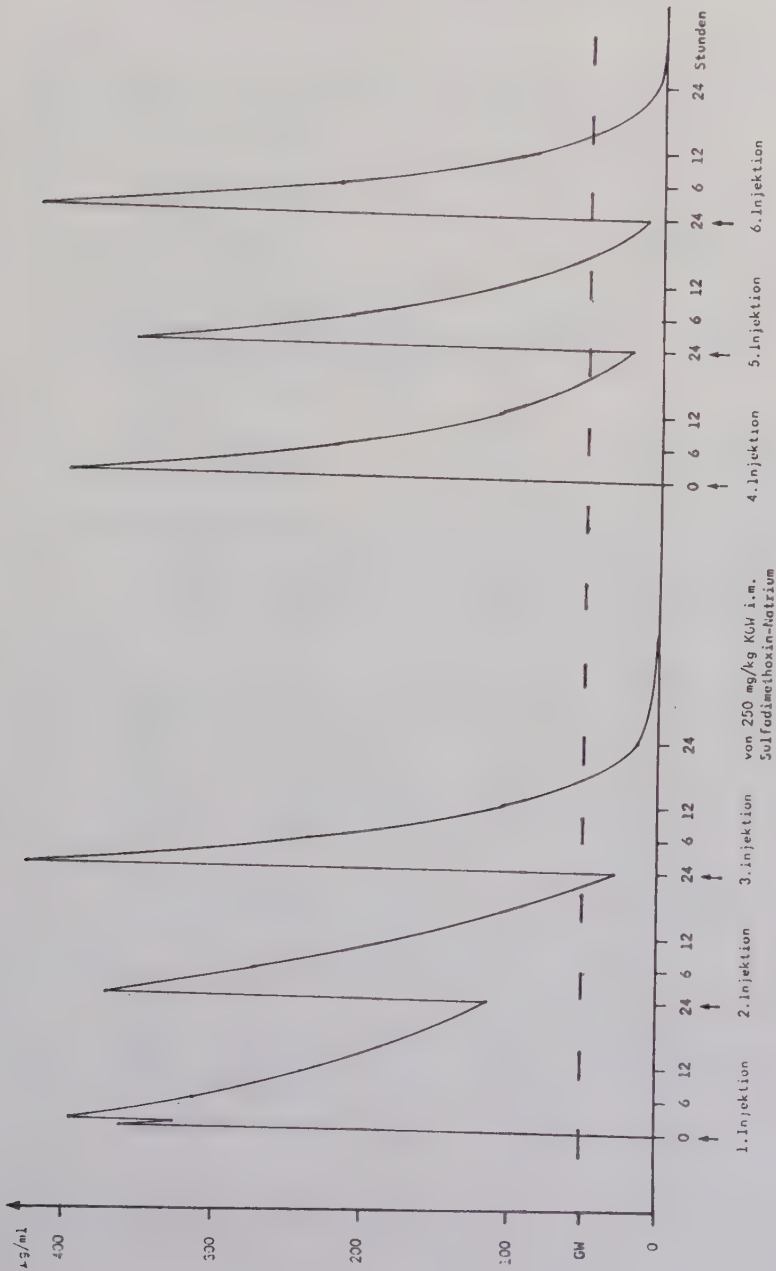


Tabelle 2: Sulfadimethoxin-Konzentration im Blut Kokzidien-infizierter Tauben nach intramuskulärer Mehrfachbehandlung mit 250 mg/kg KGw

Sulfadiazin-Konzentration (µg/ml) im Blut nach																								
n = 5 Tiere /Blutentz.		1. Injektion								2. Injektion				3. Injektion										
		20 min	40 min	1 h	90 min	2 h	6 h	12 h	24 h	1 h	6 h	12 h	24 h	1 h	6 h	12 h	24 h							
1		244,91	432,52	336,57	351,43	363,41	324,23	200,84	102,63		375,60	255,70	196,57	15,49		394,24	264,30	52,52	30,10					
2		332,29	246,42	345,39	327,26	445,11	313,15	245,86	126,55		360,50	251,96	141,66	31,36		493,71	206,88	108,92	9,20					
3		246,92	291,24	383,16	309,63	395,75	282,68	238,61	126,30		389,71	230,60	193,28	30,10		373,64	258,00	104,89	25,75					
4		290,49	317,93	355,46	288,22	435,54	314,16	249,44	104,89		352,94	252,66	139,90	10,46		442,59	217,21	124,03	4,92					
5		236,35	375,86	386,45	350,42	315,79	322,21	215,95	110,18		368,55	291,24	173,39	50,25		419,68	224,00	126,31	6,19					
x		270,19	332,80	361,60	325,39	395,12	311,29	230,14	114,11		369,46	268,47	169,36	27,53		424,18	234,08	103,93	13,63					
s		40,60	72,61	22,98	27,10	51,39	16,71	20,92	11,57		14,16	26,02	27,73	15,60		46,43	25,55	29,86	10,01					
v		0,15	0,22	0,06	0,08	0,13	0,05	0,09	0,15		0,04	0,10	0,16	0,57		0,11	0,11	0,29	0,73					
		HMZ (h) 13,50 GM (h) 40,73								HMZ (h) 6,04 GM (h) 20,12				HMZ (h) 4,59 GM (h) 15,91										
4. Injektion																								
		1 h		6 h		12 h		24 h		1 h		6 h		12 h		24 h		1 h		6 h		12 h		24 h
1		422,70		229,04		117,74		13,48		377,37		168,35		117,46		11,71		327,76		210,91		76,44		21,04
2		427,99		239,87		77,70		13,23		352,69		229,54		114,97		6,18		411,67		186,48		79,96		3,41
3		376,86		207,89		102,63		39,42		331,79		202,10		81,47		8,19		427,99		191,77		105,90		5,42
4		367,80		198,06		134,36		16,00		334,30		220,48		124,03		9,45		405,57		250,45		92,04		3,16
5		392,22		224,26		152,99		17,51		380,83		230,05		90,54		20,03		406,98		246,92		72,41		0,00
x		397,51		219,82		117,06		19,93		355,40		209,90		105,69		11,11		396,43		217,31		84,95		6,61
s		26,93		16,73		26,93		11,04		23,13		25,75		18,56		5,37		39,34		30,08		13,41		8,30
v		0,07		0,08		0,25		0,55		0,07		0,12		0,18		0,48		0,10		0,14		0,16		1,26
		HMZ (h) 5,32 GM (h) 17,44								HMZ (h) 4,55 GM (h) 15,08				HMZ (h) 3,83 GM (h) 13,58										

4.1.3. Sulfadimethoxin-Konzentration im Darm
und -inhalt Kokzidien-infizierter Tauben nach
intramuskulärer Mehrfachbehandlung

Die Tabelle 3 und die Abbildung 3 geben die Mittelwerte der Sulfadimethoxin-Konzentrationen im Darm und -inhalt in verschiedenen Bereichen 2, 6, 12 und 24 Stunden nach intramuskulärer Applikation von 250 mg/kg KGW des Sulfonamids im 24-Stunden-Abstand des 1. und 3. Tages wieder. Die höchsten Sulfonamid-Konzentrationen wurden im III. Darmabschnitt festgestellt.

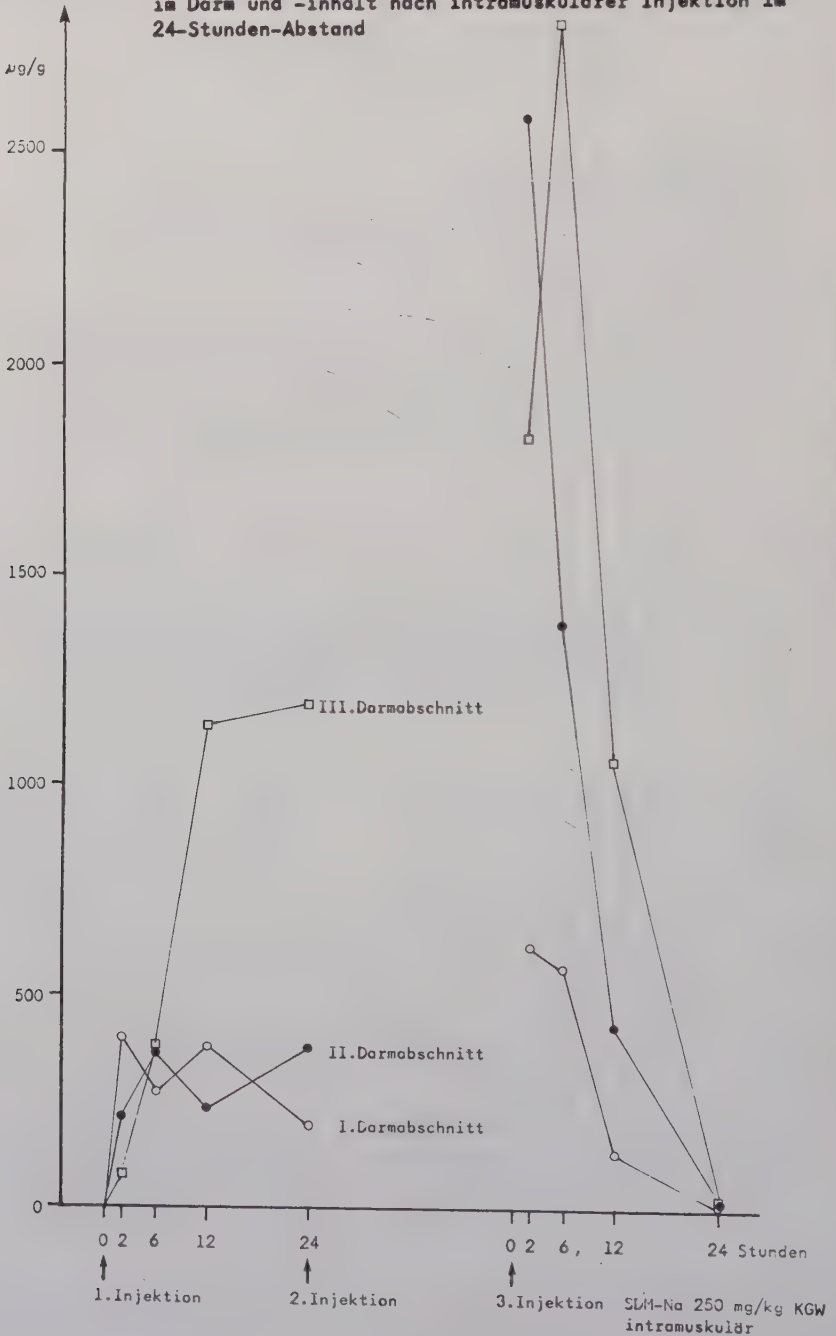
Während der 24-Stunden-Wert des 3. Tages für alle 3 Darmabschnitte nahe dem Nullwert lagen, waren die Konzentrationen 24 Stunden nach der 1. Injektion deutlich höher.

Zeigten die Konzentrationsverläufe der drei Darmabschnitte am 1. Tag p. appl. eher einen ansteigenden Verlauf, so zeigten sie am 3. Tag einen deutlich fallenden Verlauf auf.

Tabelle 3: Durchschnittliche Sulfadimethoxin-Konzentration in Darm und -inhalt von Tauben (n = 3) nach intramuskulärer Injektion von 250 mg/kg KGW des Sulfonamids im 24-Stunden-Abstand

Darm- abschnitt	Mittlere Sulfadimethoxin-Konzentration in µg/g (s) nach							
	1. Injektion				3. Injektion			
	2 h	6 h	12 h	24 h	2 h	6 h	12 h	24 h
I.	396,51 (28,54)	268,72 (101,04)	376,60 (72,20)	189,87 (20,94)	616,43 (65,51)	563,60 (34,42)	128,74 (53,34)	8,13 (5,74)
II.	208,14 (38,76)	360,27 (170,07)	228,60 (635,13)	373,83 (86,92)	2571,34 (680,73)	1379,36 (748,98)	424,73 (29,68)	11,73 (4,57)
III.	74,80 (23,59)	375,49 (99,88)	1136,49 (328,64)	1190,98 (812,62)	1821,14 (737,76)	2783,24 (153,83)	1053,50 (191,10)	17,26 (10,40)

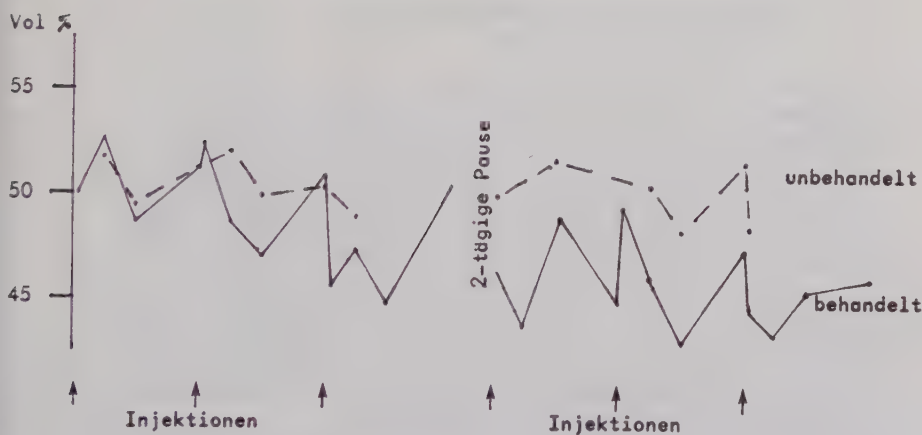
Abbildung 3: Durchschnittliche Sulfadimethoxin-Konzentration im Darm und -inhalt nach intramuskulärer Injektion im 24-Stunden-Abstand



4.1.4. Hämatokritwerte der infizierten, mit Sulfadimethoxin-Natrium intramuskulär behandelten Tauben im Vergleich zu den unbehandelten

Dieser Vergleich diente dazu, Sulfonamid-bedingte Blutbildungs- oder -gerinnungsstörungen zu erkennen.

Abbildung 4: Mittelwerte ($n = 5$) des Hämatokrits in Vol % der intramuskulär behandelten und unbehandelten Tauben



Die Mittelwerte lagen im Bereich 43,4 - 52,8 Vol % bei den behandelten und 48,6 - 52 Vol % bei den unbehandelten Tauben. Hierbei bewegten sich die Werte der unbehandelten Tiere relativ konstant um 50 Vol %, während sie bei den behandelten eine leicht fallende Tendenz aufwiesen.

Die Mittelwerte der behandelten Tiere betrugen über den Untersuchungszeitraum im Mittel 47,51 Vol %, bei den unbehandelten 50,06 Vol %.

4.2. Untersuchungsanordnung II

Mit dieser Untersuchungsanordnung sollte die Wirkung einer oralen Applikation des Sulfonamids auf die Oozystenausscheidung im Vergleich zur intramuskulären Applikation gleicher Dosierung bestimmt werden.

Weiterhin sollte geklärt werden, welchen Einfluß die Art der Applikation auf Blut- und Darmkonzentration des Sulfonamids, die Halbwertszeit und den Zeitpunkt der Grenzwertunterschreitung hat. Hierzu wurde den Tauben Sulfadimethoxin in einer Dosis von 250 mg/kg KGW in Gelatine-Kapseln im 24-Stunden-Abstand an 2 mal 3 Tagen mit 2 Tagen Pause oral appliziert.

4.2.1. Oozystenausscheidung während der oralen Sulfadimethoxin-Therapie

Die Zahlen der Tabelle 4 und der Abbildung 5 entsprechen den Mittelwerten aus 15 bzw. 6 untersuchten Einzelkotproben.

Die Oozystenausscheidung stieg bei der Gruppe der behandelten und der unbehandelten Tiere zur 9. Kotuntersuchung, die aus dem abgegebenen Kot 4 - 5 Tage und 19 Stunden nach der künstlichen Infektion bestand, und zur 10. Kotuntersuchung deutlich an. Bei beiden Gruppen fiel zur 11., bei der behandelten zur 12. und 13. Untersuchung die Ausscheidung stark ab. Die 14. - 22. Kotuntersuchung ergaben keine Oozystenausscheidung.

Ab der 23. Untersuchung, entsprechend der Ausscheidung 5 - 6 Tage und 3 Stunden nach der letzten Sulfadimethoxin-Applikation, stieg die Ausscheidung bei den behandelten Tieren erneut im Mittel auf 2.630280 Oozysten pro Tier und Tag an, um dann zum Ende des Untersuchungszeitraumes abzufallen.

Die Gruppe der behandelten Tiere schied im Vergleich dazu nach dem Maximum der 10. Kotuntersuchung eine fortlaufend abnehmende Menge von Oozysten aus.

Vergleichend betrug die Summe der Ausscheidungsmittelwerte von 39 Tagen für die behandelten Tiere 37.014550, für die unbehandelten 50.090156 Oozysten pro Tier, bzw. 2.004913 und 2.323548 Oozysten pro g Kot.

Abbildung 5: Oozystenausscheidung während der oralen Sulfadimethoxin-Therapie

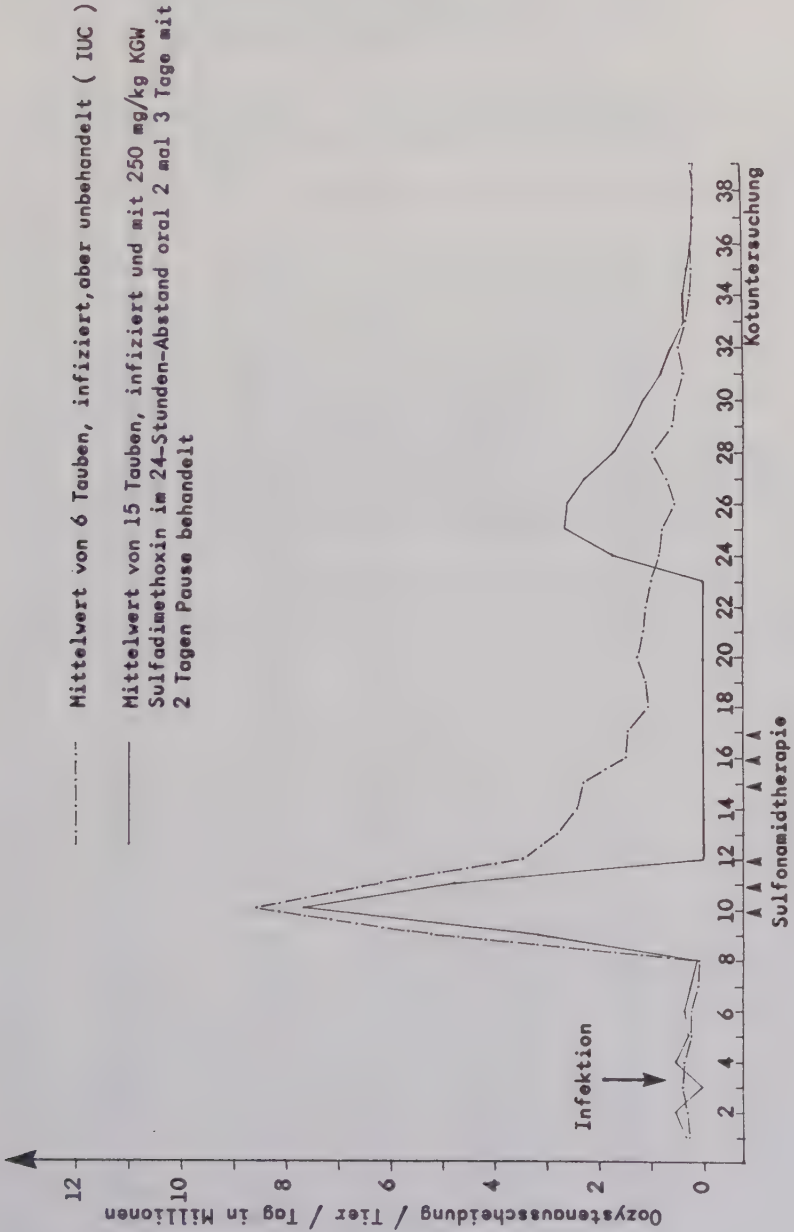


Tabelle 4: Einfluß einer oralen Behandlung 6 Tage und 16 Stunden nach Infektion mit 100.000 sporulierten Oozysten mit 250 mg/kg KGW Sulfadimethoxin im 24-Stunden-Abstand an 2 mal 3 Tagen mit 2 Tagen Pause auf die Oozysten-ausscheidung im Vergleich zu unbehandelten Tauben

Kot- unter- suchung	Mittelwert von 15 Tauben, die infiziert und mit SDM oral 250 mg/kg KGW behandelt wurden			Mittelwert von 6 Tauben, die infiziert wurden, aber unbehandelt blieben (IUC)		
	Oozysten/ g Kot	Oozysten/ Tag	g Kot/ Tag	Oozysten/ g Kot	Oozysten/ Tag	g Kot/ Tag
1	14299	339873	22,86	14216	276589	22,00
2	13579	534483	22,86	17069	321898	21,66
3	11004	258738	21,86	18459	411345	22,75
4	20268	520275	21,83	20003	384355	21,92
5	14699	314498	20,27	11945	253506	22,67
6	12867	379837	25,97	9672	238097	24,75
7	9428	243621	25,03	5813	116993	25,33
8	4008	125834	19,23	8009	105093	22,17
9	176843	3168814	18,03	244921	5212066	20,17
10	408779	7655978	19,20	424580	8564243	18,83
11	669287	4784599	7,27	329627	6177024	19,25
12	14449	190767	11,90	134773	3466875	25,66
13	30	430	18,90	111328	2808472	25,75
14	0	0	28,57	124407	2422921	19,25
15	0	0	38,13	86466	2327036	24,33
16	0	0	20,27	74220	1473438	20,00
17	0	0	22,70	70979	1455923	20,50
18	0	0	22,60	51235	1057170	19,33
19	0	0	28,73	65491	1102447	21,50
20	0	0	20,63	57033	1247961	20,75
21	0	0	29,93	53289	1142799	21,58
22	0	0	29,46	42393	1113781	22,75
23	165	5712	30,03	43369	1008425	22,83
24	70299	1738025	27,10	38754	842503	23,17
25	98693	2630280	26,07	36812	786016	22,17
26	94668	2618662	26,73	26898	548277	21,00
27	75609	2281104	29,23	29103	697773	23,50
28	56559	1718079	29,80	33581	982107	26,00
29	52904	1406714	28,07	20141	593097	23,67
30	43042	1143726	25,73	22481	563048	23,83
31	31453	799391	24,63	16168	352762	22,25
32	28028	599391	22,17	20108	486038	23,08
33	19096	363152	23,37	13618	318233	22,67
34	15615	371776	23,40	11085	257361	22,17
35	10648	290772	21,87	8823	214606	20,83
36	13991	233887	19,30	8360	226328	23,83
37	8181	190519	26,77	6286	182336	27,00
38	8693	176480	24,20	5280	143581	27,00
39	7699	149133	26,27	6753	206633	27,75

4.2.2. Sulfadimethoxin-Konzentration im Blut
Kokzidien-infizierter Tauben nach
oralen Mehrfachbehandlung

Die Tabelle 5 und die Abbildung 6 geben die Sulfadimethoxin-Blut-Konzentration nach oraler Applikation von 250 mg/kg KGW des Sulfonamids im 24-Stunden-Abstand an 2 mal 3 Tagen mit 2 Tagen Pause wieder.

Es wurden tägliche Höchstwerte von 158,78 bis 194,93 µg/ml Blut erreicht.

Die Halbwertszeiten nehmen vom 1.- 3. Tag von 19,36, 5,34 auf 5,52 Stunden, vom 4.- 6. Tag von 6,38, 5,53 auf 5,05 Stunden ab. Die Grenzwerte von 50 µg/ml wurden am 1.Tag nicht, am 2. und 3. Tag nach 20,20 und 14,52 Stunden, am 4., 5., und 6. Tag nach 17,18, 15,80 und 14,57 Stunden p.appl. unterschritten.

Einige Zeit nach der Applikation des ersten Tages traten bei allen behandelten Tieren Unverträglichkeitssymptome auf. Diese äußerten sich in Form von Apathie, Regurgitieren von Nahrung, Futterverweigerung und Wasserverweigerung für einige Stunden auf. Diese Erscheinungen ließen in den folgenden Tagen nach, Der Kot beider Gruppen, der behandelten und der unbehandelten, wurde gleichzeitig mit dem Anstieg der Oozystenausscheidung zur 9. Kotuntersuchung weicher.

Nach Beginn der Sulfonamid-Therapie sank die durchschnittliche Kotmenge deutlich von 19,20 auf 7,27 g pro 24 Stunden bei der behandelten Gruppe ab. Dieser Kot war dunkelgrün und wies eine schleimige Konsistenz auf.

Abbildung 6: Sulfadimethoxin-Konzentration im Blut Kokzidien-
infizierter Tauben nach oraler Mehrfachbehandlung

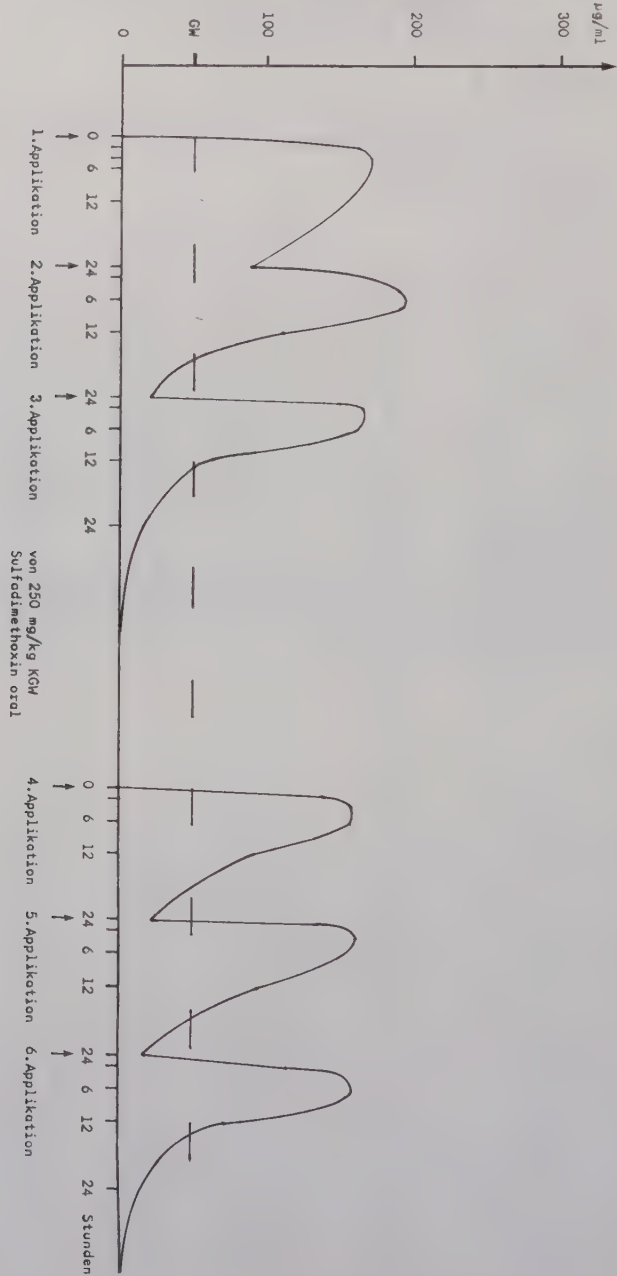


Tabelle 5: Sulfadimethoxin-Konzentration im Blut Kokzidien-infizierter Tauben nach oraler Mehrfachbehandlung

Sulfadimethoxinkonzentration (µg/ml) im Blut nach													
n = 5 Tiere /Blutentn.	1. Applikation				2. Applikation				3. Applikation				
	2 h	4 h	6 h	12 h	24 h	2 h	6 h	12 h	24 h	2 h	6 h	12 h	24 h
1	202,01	207,23	178,04	137,60	91,95	183,46	219,11	89,44	19,82	211,19	192,22	35,24	8,35
2	140,52	193,68	183,04	183,46	83,61	193,88	210,77	104,45	23,36	115,92	163,66	73,81	40,04
3	168,03	133,64	186,38	123,22	71,72	166,58	169,08	134,89	10,44	107,58	193,68	44,83	21,48
4	141,14	126,34	125,09	190,53	104,45	141,77	150,32	99,45	14,40	200,97	105,50	39,41	2,93
5	158,86	197,43	187,42	138,85	109,66	174,71	225,36	120,36	32,53	194,51	188,45	97,57	7,52
$\bar{x}$	162,11	171,66	171,99	154,74	92,28	172,08	194,93	109,66	20,11	166,09	182,70	58,17	16,06
s	25,22	36,46	26,47	30,23	15,40	19,75	33,24	17,93	8,53	50,00	35,78	26,71	15,08
V	0,16	0,22	0,15	0,21	0,17	0,11	0,17	0,16	0,42	0,30	0,22	0,46	0,94
HMZ (h) 19,36 GM (h) 41,73					HMZ (h) 5,34 GM (h) 20,20					HMZ (h) 5,52 GM (h) 14,52			
4. Applikation													
	2 h	6 h	12 h	24 h	2 h	6 h	12 h	24 h	2 h	6 h	12 h	24 h	
1	132,18	115,71	94,86	23,99	169,49	135,51	88,40	37,95	78,60	141,77	92,99	9,60	
2	172,62	105,70	81,73	26,70	189,09	137,10	79,65	4,81	123,01	182,40	48,88	7,52	
3	146,56	161,57	101,33	27,32	185,34	167,20	123,42	8,98	122,59	146,44	70,06	7,10	
4	154,69	207,85	79,23	4,81	136,56	159,07	97,16	27,11	137,60	157,19	62,98	15,41	
5	165,74	203,06	106,73	32,95	117,59	170,74	81,94	6,06	109,66	199,93	70,39	28,57	
$\bar{x}$	154,36	156,78	92,78	23,15	159,61	153,94	94,15	16,98	114,29	159,95	72,56	13,64	
s	15,94	12,60	12,02	10,76	31,33	16,62	17,69	14,76	22,27	23,05	17,66	8,98	
V	0,10	0,06	0,13	0,46	0,20	0,11	0,19	0,87	0,19	0,14	0,24	0,66	
HMZ (h) 6,38 GM (h) 17,15					HMZ (h) 5,53 GM (h) 15,80					HMZ (h) 5,05 GM (h) 14,57			

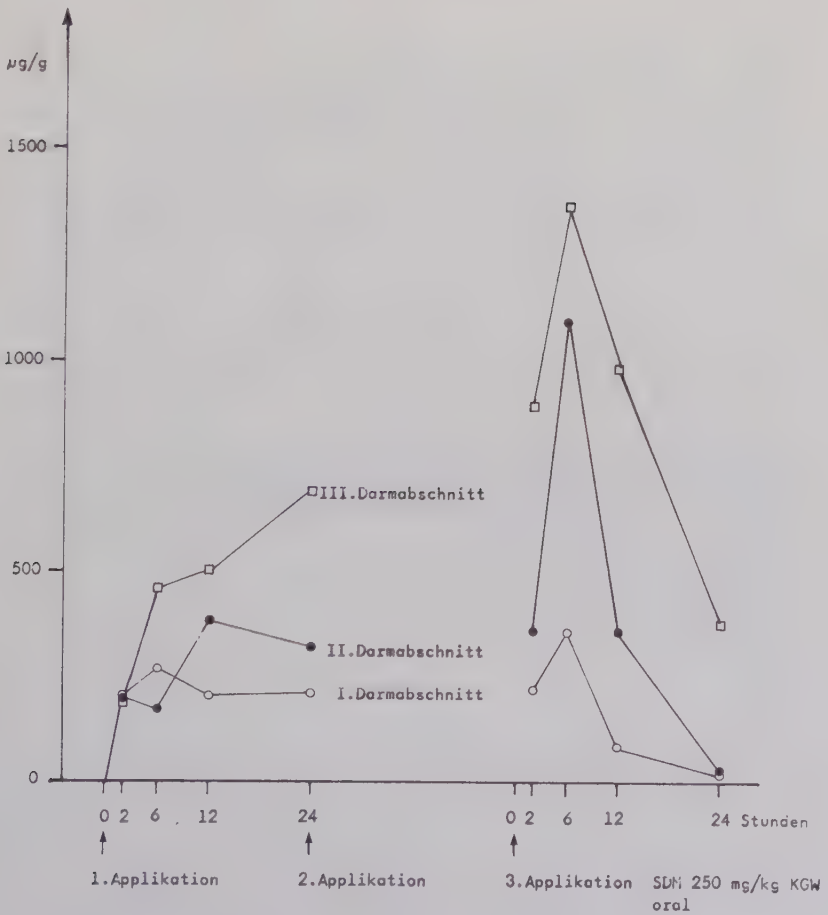
4.2.3. Sulfadimethoxin-Konzentration im Darm und -inhalt Kokzidien-infizierter Tauben nach oraler Mehrfachbehandlung

Die Tabelle 6 und Abbildung 7 geben die Mittelwerte der Sulfadimethoxin-Konzentrationen im Darm und -inhalt in verschiedenen Bereichen 2, 6, 12 und 24 Stunden nach oraler Applikation von 250 mg/kg KGW des Sulfonamids im 24-Stunden-Abstand wieder. Der Darmabschnitt III wies mit Ausnahme des 2-Stunden-Wertes des 1.Tages die höchsten Sulfonamid-Konzentrationen auf. Der Darmabschnitt II übertraf die Werte des I. bis auf den 2 und 6-Stunden-Wert des 1.Tages. Während die Konzentrationsverläufe aller 3 Darmabschnitte am 1. Tag einen ansteigenden Verlauf zeigten, wiesen sie am 3.Tag nach Erreichen des 6-Stunden-Wertes eine deutlich fallende Tendenz auf. 24 Stunden p.appl. des 3. Tages lagen die Werte des I. und II. Darmabschnitts nahe 0, der des III. bei 379,40 µg/g Darm und -inhalt.

Tabelle 6: Durchschnittliche Sulfadimethoxin-Konzentration im Darm und -inhalt von Kokzidien-infizierten Tauben (n = 3) nach oraler Applikation von 250 mg/kg KGW des Sulfonamids im 24-Stunden-Abstand

Darm- abschnitt	Mittlere Sulfadimethoxin-Konzentration in µg/g (s) nach							
	1. Applikation				3. Applikation			
	2 h	6 h	12 h	24 h	2 h	6 h	12 h	24 h
I.	203,19 (28,71)	268,37 (85,33)	205,99 (41,74)	212,50 (62,67)	221,81 (74,43)	356,36 (194,84)	84,48 (24,11)	20,23 (8,09)
II.	201,79 (22,75)	175,72 (51,73)	279,54 (37,11)	222,75 (42,23)	362,41 (176,01)	1098,91 (285,28)	357,99 (179,74)	32,33 (25,24)
III.	189,69 (76,17)	461,10 (114,20)	504,40 (43,42)	688,06 (68,79)	893,37 (471,04)	1364,27 (305,93)	982,05 (61,16)	379,40 (165,86)

Abbildung 7: Durchschnittliche Sulfadimethoxin-Konzentration im Darm und -inhalt nach oraler Applikation von 250 mg/kg KGW des Sulfonamids im 24-Stunden-Abstand



4.2.4. Hämatokritwerte der infizierten, mit Sulfadimethoxin oral behandelten Tauben im Vergleich zu den unbehandelten

Dieser Vergleich diente dazu, Sulfonamid-bedingte Blutbildungs- oder -gerinnungsstörungen zu erkennen.

Abbildung 8: Mittelwerte (n = 5) des Hämatokrits in Vol % der oral behandelten und unbehandelten Tauben



Die Mittelwerte lagen zwischen 44,2 und 52 Vol % bei den behandelten und 49,8 und 53,2 Vol % bei den unbehandelten Tauben. Die Hämatokritwerte zeigten bei den unbehandelten Tieren eine leicht fallende, bei den behandelten eine deutlich fallende Tendenz.

Das Mittel der Mittelwerte über den Untersuchungszeitraum betrug 47,97 Vol % bei den behandelten, 51,35 Vol % bei den unbehandelten Tieren.

4.3. Untersuchungsanordnung III

Nach der intramuskulären und oralen Therapie sollte in der III. Untersuchungsanordnung die Wirkung einer Trinkwassermedikation auf die Oozystenausscheidung festgestellt werden. Daneben sollten bei dieser Applikationsart die Blut- und Darm-Sulfonamid-Konzentrationen, die Halbwertszeiten und die Grenzwertunterschreitungen bestimmt werden.

Hierzu wurde den Tauben 1000 ppm Sulfadimethoxin im Trinkwasser für die Dauer von 2 mal 3 Tagen mit 2 Tagen Pause angeboten.

4.3.1. Oozystenausscheidung während der Sulfadimethoxin-Trinkwassermedikation

Die Zahlen der Tabelle 7 und der Abbildung 9 geben die Mittelwerte aus 15 bzw. 6 untersuchten Einzelkotproben wieder.

Zur 9. Kotuntersuchung stieg die Oozystenausscheidung der behandelten und unbehandelten Tauben deutlich an.

Nach dem Erreichen des Maximums der Ausscheidung mit durchschnittlich 10.415206 Oozysten / Tier fiel sie bei der behandelten Gruppe wieder deutlich ab. Die Kotuntersuchung 14 - 22 ergaben keine Oozystenausscheidung. Ein erneuter Anstieg begann mit der 23. Untersuchung, bestehend aus dem abgesetzten Kot 4 - 5 Tage und 3 Stunden nach Ende der Trinkwassermedikation.

Nach Erreichen des zweiten Maximums mit 4.334293 Oozysten / Tier nahm die Zahl der ausgeschiedenen Oozysten kontinuierlich ab.

Im Gegensatz dazu zeigte die Ausscheidung der unbehandelten Gruppe nach Erreichen des ersten Maximums anlässlich der 12. Kotuntersuchung mit 10.637347 Oozysten / Tier eine fortlaufend fallende Tendenz.

Die Summe der Ausscheidungsmittelwerte von 39 Tagen betrug für die behandelten Tiere 3.504194 Oozysten / g Kot bzw. 57.192489 / Tier und für die unbehandelten 3.779255 Oozysten / g Kot bzw. 62.477891 / Tier.

Abbildung 9: Oozystenausscheidung während der Sulfadimethoxin-Trinkwassermedikation

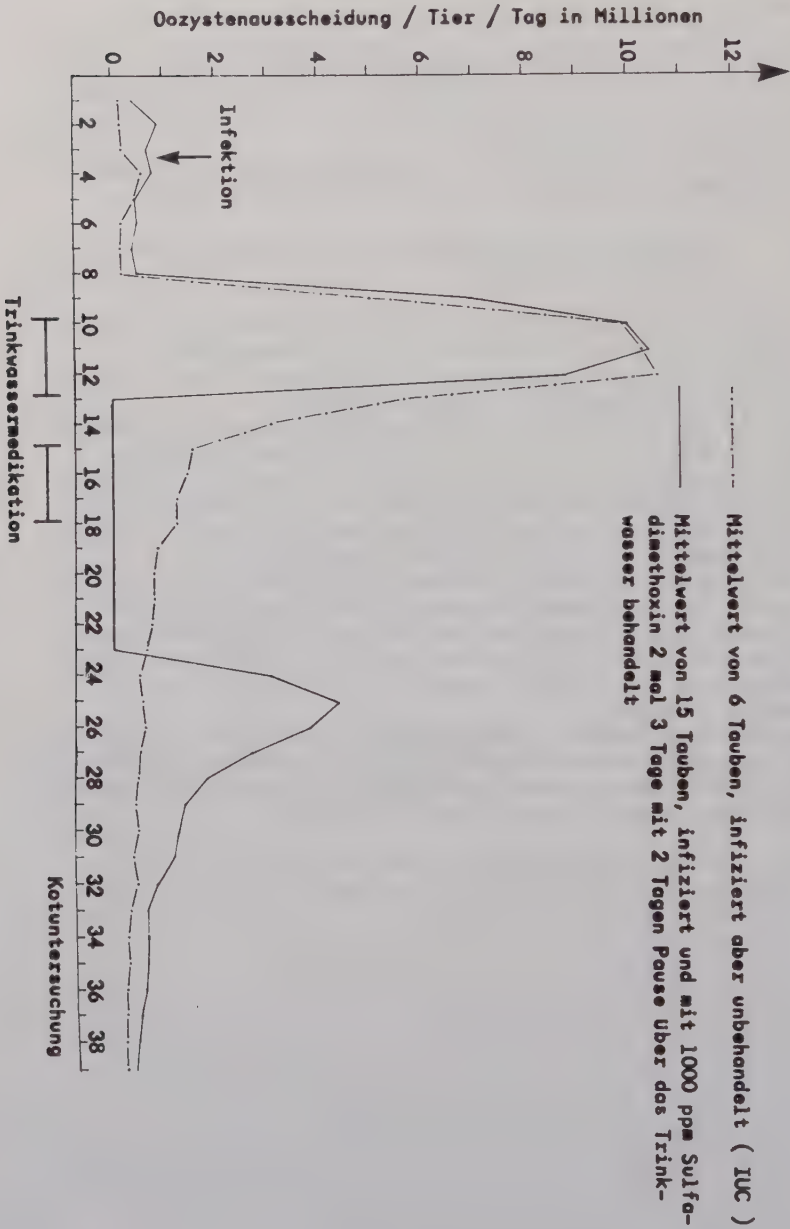


Tabelle 7: Einfluß einer Trinkwassermedikation mit 1000 ppm Sulfa-
dimethoxin 6 Tage und 16 Stunden nach Infektion mit
100.000 sporulierten Oozysten für 2 mal 3 Tage mit einer
Pause von 2 Tagen auf die Oozystenausscheidung im
Vergleich zu unbehandelten Tauben

Kot- unter- suchung	Mittelwert von 15 Tauben, die infiziert und mit 1000 ppm SDM im Trinkwasser behandelt wurden			Mittelwert von 6 Tauben, die infiziert wurden, aber unbehandelt blieben (IUC)		
	Oozysten/ g Kot	Oozysten/ Tag	g Kot/ Tag	Oozysten/ g Kot	Oozysten/ Tag	g Kot/ Tag
1	16147	414582	23,10	10023	164373	18,33
2	22052	908519	23,20	10048	182437	18,67
3	23592	715111	25,33	12225	206324	18,00
4	21089	804159	23,03	10489	612789	16,42
5	15400	468439	23,80	12084	446848	16,92
6	17909	505246	25,07	11779	203574	19,17
7	15150	385703	25,53	11587	203349	18,50
8	19468	495927	25,46	12306	186380	19,66
9	480142	6982980	19,03	320299	5036507	18,33
10	737798	9979745	15,19	615026	9925386	15,83
11	901195	10415206	14,84	659588	10290525	14,83
12	57411	878821	19,27	584521	10637347	15,50
13	786	11692	23,53	308121	5686106	16,50
14	0	0	18,50	179188	3109018	17,33
15	0	0	26,27	116399	1573376	17,33
16	0	0	20,03	104543	1462167	15,58
17	0	0	20,70	96654	1265253	15,00
18	0	0	21,47	88352	1262468	15,83
19	0	0	20,03	59039	877844	15,67
20	0	0	22,73	53800	800733	16,17
21	0	0	24,03	48755	818462	18,67
22	0	0	22,53	51679	750882	16,00
23	41	1357	24,27	39982	638091	16,33
24	163593	3068160	22,47	37077	511755	15,25
25	204912	4334293	22,87	33149	559707	16,58
26	188157	3817943	22,33	35692	624317	18,17
27	119557	2687798	22,80	29512	514068	17,83
28	71801	1769038	22,30	31832	485001	19,17
29	59451	1357326	24,23	23733	435696	17,67
30	53985	1259023	23,80	27295	488739	18,83
31	50438	1148154	24,30	25742	386403	18,42
32	39067	876312	23,50	21806	431666	19,58
33	42169	657572	21,43	19129	320889	17,17
34	38886	669365	21,33	13198	246356	17,67
35	35865	644588	22,20	15207	282463	18,67
36	35422	616169	19,90	12979	222455	17,25
37	27627	500093	18,83	13748	233224	16,50
38	23978	430285	19,53	10347	194595	18,58
39	21106	388883	19,20	12322	210318	17,17

4.3.2. Sulfadimethoxin-Konzentration im Blut Kokzidien-infizierter Tauben während der Trinkwassermedikation

Die Tabelle 8 und die Abbildung 10 geben die Sulfadimethoxin-Blut-Konzentrationen während der Trinkwassermedikation mit 1000 ppm des Sulfonamids über 2 mal 3 Tage mit 2 Tagen Pause wieder.

Es wurden Sulfadimethoxin-Tageshöchstwerte von 35,12 - 74,35 µg/ml mit Ausnahme des 6. Tages jeweils für den 12-Stunden-Wert ermittelt.

Die Halbwertszeiten stiegen vom 1. zum 2. Tag von 9,92 - 11,52 Stunden an und fielen zum 3. Tag auf 10,15 Stunden ab. Von 7,37 Stunden des 4. Tages stiegen sie ebenfalls auf 8,22 Stunden zum 5. Tag an, um zum 6. Tag wiederum auf 6,20 Stunden abzufallen. Der Grenzwert von 50 µg Sulfonamid pro ml Blut wurde 6,09 - 16,54 Stunden nach Beginn der Trinkwassermedikation des 1. Tages überschritten, am 4. Tag 7,72 - 16,55, am 5. Tag 8,83 - 13,11 Stunden nach Beginn. Die Blut-Konzentrationen des 2., 3. und 6. Tages blieben unter diesem Grenzwert.

Unverträglichkeitssymptome traten bei dieser Applikationsart gegenüber der oralen und intramuskulären in geringerem Maße auf. Lediglich 1 Tier von 15 regurgitierte Nahrung. Apathie oder Futterverweigerung waren nicht deutlich zu erkennen. Eine Abnahme der Tageskotmenge zur 9. - 11. Kotuntersuchung ist der Tabelle 7 sowohl bei den unbehandelten, deutlich bei den behandelten Tauben zu entnehmen. Als Ursache kommen eine Abnahme der Futteraufnahme, eher der Wasseraufnahme in Frage.

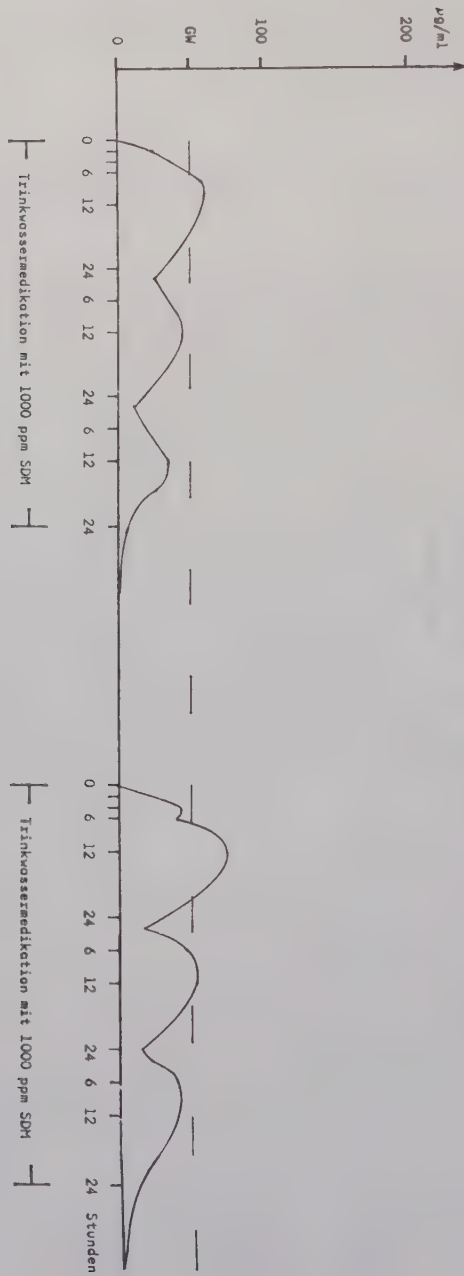
Anlässlich der 9. Kotuntersuchung konnte bei beiden Gruppen eine weichere Konsistenz des Kots festgestellt werden.

Die während der oralen und intramuskulären Therapie beobachtete Änderung der Farbe und der Konsistenz des Kots konnte allerdings nicht bemerkt werden.

Tabelle 8: Sulfadimethoxin-Konzentration im Blut Kokzidien-
infizierter Tauben während der Trinkwassermedikation

n = 5 Tiere /Blutentn.		1. Tag					2. Tag					3. Tag				
		2 h	4 h	6 h	12 h	24 h	2 h	6 h	12 h	24 h	2 h	6 h	12 h	24 h		
1		48,59	11,46	51,71	65,68	30,66	21,46	30,03	45,67	7,3	16,46	21,69	24,82	8,56		
2		0,00	46,92	60,66	61,30	35,87	22,74	16,69	42,33	13,6	9,81	13,77	58,17	0,35		
3		0,00	35,04	59,84	58,17	25,86	23,57	16,06	59,22	11,48	21,07	10,64	33,99	5,43		
4		38,79	40,04	15,02	63,80	36,91	35,04	57,55	33,78	46,18	14,19	23,15	42,75	2,51		
5		32,32	47,96	59,63	91,32	28,57	19,61	42,96	38,53	13,5	4,60	20,23	15,86	2,93		
$\bar{x}$		23,94	36,29	49,38	68,05	31,57	24,49	32,66	43,92	18,40	13,23	17,90	35,12	5,56		
s		22,61	14,84	19,55	13,31	4,73	6,08	17,77	9,63	15,64	6,31	5,41	16,34	2,87		
V		0,94	0,41	0,40	0,20	0,15	0,25	0,54	0,22	0,15	0,48	0,30	0,47	0,52		
		HMZ (h) 9,92		GW (h) 6,09 - 16,54			HMZ (h) 11,52		GW (h) ---		HMZ (h) 10,15		GW (h) ---			
		4. Tag					5. Tag					6. Tag				
		2 h	4 h	6 h	12 h	24 h	2 h	6 h	12 h	24 h	2 h	6 h	12 h	24 h	30 h	
1		14,19	76,94	24,61	54,63	34,41	8,35	33,78	53,59	14,19	30,45	46,29	30,45	23,15	1,89	
2		23,78	46,29	32,12	89,66	23,57	18,36	70,68	54,42	9,19	39,20	23,15	28,78	7,31	6,06	
3		16,27	32,95	37,33	61,72	21,90	23,57	24,61	40,66	17,32	10,44	26,28	42,96	6,77	4,18	
4		12,31	38,16	47,33	35,45	54,63	12,31	30,66	74,23	12,52	14,40	70,68	31,91	18,36	2,72	
5		61,93	22,53	59,84	130,09	20,44	22,32	74,85	44,42	26,28	20,03	34,20	65,89	11,27	11,27	
$\bar{x}$		25,70	43,37	40,25	74,35	30,99	16,98	46,92	53,46	15,94	22,90	40,12	40,00	11,52	5,22	
s		20,72	20,65	13,72	36,77	14,31	6,52	23,67	13,02	6,45	11,82	19,28	15,50	9,22	3,73	
V		0,81	0,48	0,34	0,49	0,46	0,38	0,51	0,24	0,40	0,52	0,48	0,39	0,80	0,72	
		HMZ (h) 7,37		GW (h) 7,72 - 16,55			HMZ (h) 8,22		GW (h) 8,83 - 13,11		HMZ (h) 6,20		GW (h) ---			

Abbildung 10: Sulfadimethoxin-Konzentration im Blut Kokzidien-infizierter Tauben während der Trinkwassermedikation



4.3.3. Sulfadimethoxin-Konzentration im Darm und -inhalt Kokzidien-infizierter Tauben während der Trinkwasser-medikation

Die Tabelle 9 und die Abbildung 11 geben die Mittelwerte der Sulfadimethoxin-Konzentrationen im Darm und -inhalt 2, 6, 12 und 24 Stunden nach Beginn der Trinkwassermedikation mit 1000 ppm des Sulfonamids in verschiedenen Darmabschnitten wieder. Der III.Darmabschnitt wies bis auf den 2-Stunden-Wert des 1.Tages die höchsten Konzentrationen auf. Die des II.Abschnitts lagen bis auf den 6-Stunden-Wert des 3.Tages wenig über denen des I.Darmabschnitts. Ähnlich den Blut-Konzentrationen wurde ein Tageshöchstwert 12 Stunden nach Beginn der Tagesmedikation, entsprechend 20 Uhr Tageszeit erreicht.

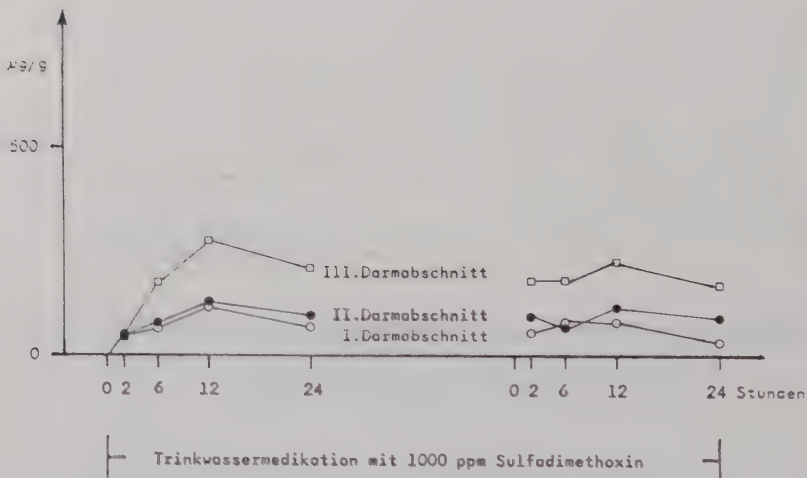
Die Konzentrationskurven des 1. und 3. Tages ähneln einander im Verlauf mehr, als dies die Kurven bei der oralen und intramuskulären Applikation taten.

Daß sie sich gegen Ende des 3. Tages nicht dem Nullwert nähern hängt auch mit der noch anhaltenden Sulfonamidaufnahme zusammen.

Tabelle 9: Durchschnittliche Sulfadimethoxin-Konzentration im Darm und -inhalt von Tauben (n = 3) während der Trinkwassermedikation mit 1000 ppm

Darm- abschnitt	Mittlere Sulfadimethoxin-Konzentration in µg/g (s) nach Beginn der Trinkwassermedikation des							
	1. Tages				3. Tages			
	2 h	6 h	12 h	24 h	2 h	6 h	12 h	24 h
I.	45,37 (9,81)	65,16 (18,21)	117,53 (31,19)	69,81 (10,96)	52,35 (12,92)	79,70 (24,84)	79,59 (29,65)	33,96 (2,52)
II.	47,93 (7,55)	80,28 (37,79)	136,39 (15,50)	93,55 (7,13)	96,58 (29,40)	67,25 (12,42)	118,69 (42,71)	91,46 (18,96)
III.	47,48 (28,54)	176,19 (96,28)	276,98 (51,23)	211,34 (68,38)	178,28 (28,04)	181,31 (42,13)	224,37 (62,43)	172,47 (47,07)

Abbildung 11: Durchschnittliche Sulfadimethoxin-Konzentration im Darm und -inhalt Kokzidien-infizierter Tauben nach Beginn der Trinkwassermedikation



4.3.4. Vergleich der Hämatokritwerte der unbehandelten und der über das Trinkwasser behandelten Tauben

Die Mittelwerte des Hämatokrits (n = 5) lagen bei den behandelten Tieren im Bereich 48,8 - 55 Vol%, im Mittel bei 51,5 Vol% und bei der unbehandelten Gruppe zwischen 48 - 56 Vol%, im Mittel bei 53 Vol%.

4.4. Vergleich der Untersuchungsergebnisse der verschiedenen Applikationsarten

Zu diesem Zweck wurden die Abbildungen jeweils im gleichen Maßstab erstellt.

Oozystenausscheidung

Ein Maximum der Oozystenausscheidung wurde zur 10., bei der III. Untersuchungsanordnung zur 11. und 12. Kotuntersuchung erreicht. Zur 13. Kotuntersuchung schieden noch 4 von 30 der intramuskulär, 1 von 15 der oral und 2 von 15 der über das Trinkwasser behandelten Tauben Oozysten aus. Zur 14. Untersuchung schied nur ein Tier von 30 intramuskulär behandelten Oozysten in geringer Menge aus. Anlässlich der 15. - 20. Untersuchung konnte bei allen drei Therapiearten keine Oozystenausscheidung festgestellt werden. Bei der 21. und 22. Kotuntersuchung schieden 2 von 30 intramuskulär behandelten Tauben Oozysten aus, bei der 23. 7 von 30 der intramuskulär, 3 von 15 der oral und 2 von 15 der über das Trinkwasser behandelten und bei der 24. alle behandelten Tauben.

Sulfonamid-Blut-Konzentrationen

Bei der intramuskulären und oralen Therapie Kokzidien-infizierter Tauben wurde im Gegensatz zu gesunden, intramuskulär behandelten Tauben (AUFINGER, 1984) bei einer Dosis von 250 mg/kg KGW der Grenzwert am 1. Tag nicht, an den folgenden 5 Behandlungstagen stets innerhalb von 24 Stunden unterschritten.

Bei der Trinkwassermedikation wurde dieser Wert nur an 3 von 6 Behandlungstagen überschritten.

Die höchsten Tages-Konzentrationen wurden bei der intramuskulären, die niedrigsten bei der Trinkwassermedikation beobachtet.

Sulfonamid-Darm-Konzentrationen

Für alle drei Applikationsarten wurden die höchsten Stundenwerte meist im III. Darmabschnitt ermittelt, die niedrigsten meist für den I. Abschnitt.

Der bei der intramuskulären und oralen Therapie während des 1. Tages ansteigende und während des 3. Tages abfallende Verlauf der Konzentrationskurven lag bei der Trinkwasserapplikation nicht vor.

Hämatokritwerte

Die Hämatokritwerte lagen bei den behandelten Tieren niedriger als bei den unbehandelten.

4.5. Ergebnisse der histologischen Untersuchungen

Die histologische Untersuchung der 3 Tage nach Beginn der oralen, intramuskulären und Trinkwassermedikation entnommenen Lebern und Nieren (n = 3) zeigte eine vermehrte Blutfülle und eine Infiltration mononukleärer Zellen ins interstitielle Gewebe der Organe. Dies ist im Sinne einer Aktivierung des Gewebes als Folge der Sulfonamidtherapie zu deuten.

In den ebenfalls 3 Tage nach Beginn der Sulfonamidtherapie entnommenen Darmabschnitten konnten keine Schizonten der 1., 2. oder 3. Generation nachgewiesen werden. Dieser Entnahmezeitpunkt entsprach dem Ende des Zeitraums, in dem der Kot der 13. Untersuchung abgegeben wurde.

Dagegen konnten bei einer unbehandelten Gruppe zu diesem Zeitpunkt Schizonten in Dünndarm und Colon nachgewiesen werden.

5. Diskussion

Pharmakokinetische Untersuchungen zur Erarbeitung einer wirksamen Dosierung werden vielfach an klinisch gesunden Tieren vorgenommen und beziehen sich oft nur auf die Untersuchung von Blut- bzw. Serumkonzentrationen und deren Kinetik.

Ziel dieser Arbeit war es, die von AUFINGER (1984) erarbeiteten Daten, die neben der Blut- auch die Gewebekonzentrationen von Sulfadimethoxin bei gesunden Tieren erfaßten, an spezifisch vorgeschädigten Tieren zu überprüfen.

Wie schon die Ergebnisse anderer Untersuchungen von Chemotherapeutika zeigten, ist auch mit einem Unterschied dieser Parameter bei gesunden und infizierten Tauben zu rechnen (SABRAUTZKI, 1983; KRIEG, 1985).

Als Modell der spezifischen Vorschädigung wurde die Kokzidien-Infektion gewählt, zu deren Bekämpfung Sulfonamide seit Jahrzehnten mit unterschiedlichem Erfolg eingesetzt werden.

Erfolgreiche Behandlungsmethoden wurden des öfteren durch das Auftreten von Resistenzen gegen die verwendeten Mittel überholt. Dies erforderte ständige Neuentwicklungen Kokzidien-wirksamer Chemotherapeutika, ohne die heute eine erfolgreiche Geflügelhaltung nicht mehr denkbar wäre.

Diese Kokzidiostatika werden über Futter und Trinkwasser im ppm-Bereich angewendet. Zur Testung der Verwendbarkeit werden in der Wirtschaftsgeflügelhaltung Kriterien wie Darmschädigung, Gewichts- und Immunitätsentwicklung, Morbidität, Mortalität und Rentabilität herangezogen.

Auch bei der Behandlung der Kokzidiose der Tauben wechseln Erfolge und Resistenzentwicklung bzw. Wirkungsverlust einander ab. Dies erfordert die genauere Prüfung einiger Wirkstoffe.

Neben der Anwendung über das Futter und Trinkwasser ist in der Taubenhaltung auch eine Einzeltherapie als Injektions- oder Tablettenbehandlung zu erwägen.

AUFINGER (1984) zeigte, daß es möglich ist, mit intramuskulären Injektionen von 250 mg/kg KGW im 24-Stunden-Abstand über den Zeitraum von 3 Tagen eine höhere als die geforderte Mindestkonzentration von 5 mg% Sulfadimethoxin im Blut aufrecht zu erhalten. Sie ermittelte für gesunde Tauben eine Proteinbindung des Sulfadimethoxins von 20,2 %. Die Halbwertszeiten nach drei intramuskulären Injektionen von 250 mg/kg KGW betrugen am 1. Tag 13,47 Stunden, am 2. 12,45 und am 3. Tag 10,54 Stunden und zeigten eine leicht fallende Tendenz. Ein Grenzwert von 50 µg/ml Sulfonamid im Blut wurde nach der Injektion des 1. und 2. Tages nicht und 29,02 Stunden nach der des 3. Tages unterschritten.

Die anhand Kokzidien-infizierter Tauben ermittelte Proteinbindung betrug für Sulfadimethoxin-Natrium 17,8 % und für Sulfadimethoxin 16,9 %. Der Unterschied zu der von AUFINGER (1984) ermittelten von 20,2 % ist gering.

Obwohl die Proteinbindung als inneres Depot (JAKSCH, 1971) die Verweildauer eines Sulfonamids im Körper verlängert, ist diese geringe Differenz der Proteinbindung nicht als alleinige Ursache der deutlichen Unterschiede der Halbwertszeiten gesunder und Kokzidien-infizierter Tauben anzusehen.

Die Halbwertszeiten betrugen nach mehrmaliger intramuskulärer Injektion von 250 mg/kg KGW Sulfadimethoxin im 24-Stunden-Abstand bei den infizierten Tauben 13,50, 6,04 und 4,59 Stunden, nach einer 2-tägigen Pause 5,32, 4,55 und 3,83 Stunden. Die deutlich fallende Tendenz weist auf eine schnellere Ausscheidung bei der Kokzidien-infizierten Taube als Folge einer Enzyminduktion hin. Kennzeichen einer Enzyminduktion, einer Stimulierung der mikrosomalen Enzyme der Leber, sind das schnelle Auftreten des Effekts, daß der Effekt in der Stärke begrenzt und reversibel ist (FORTH et al., 1977). Auch die täglich frühere Unterschreitung des Grenzwertes von 50 µg pro ml Blut am 2. Tag nach 20,12, am 3. nach 15,91 Stunden, nach der 2-tägigen Pause am 4. Tag nach 17,44, am 5. nach 15,08 und am 6. Tag nach 13,58 Stunden bestätigt dies.

Auf die bedeutende Beteiligung der Leber an der Elimination des Sulfonamids aus dem Körper weist die Enzyminduktion hin. Mit den Untersuchungen AUFINGER'S (1984) vergleichbare Ergebnisse zeigten nur die Berechnung der Halbwertszeit und des Grenzwertes des 1. Behandlungstages.

Klinisch sichtbar verursachte die Infektion mit Kokzidien lediglich die Produktion eines weichen Kots. Die Pharmakokinetik und -dynamik wurden jedoch deutlich beeinflusst.

Nach der Applikation wurde das Sulfadimethoxin schnell resorbiert. Eine Kumulation wurde nicht festgestellt. Aus diesen Gründen erscheint es nicht sinnvoll und notwendig, eine Therapie mit einer erhöhten Initialdosis zu beginnen.

Im Vergleich zu der intramuskulären Applikation stehen die orale und die Trinkwassermedikation.

Die Untersuchungen der Sulfonamid-Blut-Konzentrationen nach mehrmaliger oraler Applikation von 250 mg/kg KGW ergaben mit Halbwertszeiten von 19,36, 5,34, 5,54 und nach 2-tägiger Pause von 6,38, 5,53 und 5,05 Stunden und Grenzwertunterschreitungen ab dem 2. Behandlungstag nach 20,20, am 3. Tag nach 14,52 und nach der Pause nach 17,18, 15,80 und 14,57 Stunden keine deutlichen Unterschiede gegenüber den Werten der mit der gleichen Dosis intramuskulär behandelten, infizierten Tauben. Lediglich die Halbwertszeit des 1. Behandlungstages mit 19,36 Stunden war deutlich länger als nach der intramuskulären Injektion mit 13,50 Stunden.

Auch die maximal erreichten Durchschnittswerte mit 158,78 - 194,93 $\mu\text{g/ml}$ nach oraler Applikation waren niedriger und wurden in 2 - 6 Stunden später erreicht als nach der intramuskulären Applikation mit Werten um 355,40 - 424,18 $\mu\text{g/ml}$, die spätestens nach 1 - 2 Stunden erreicht wurden.

Trotz gleicher Reduzierung der Oozystenausscheidung ergaben sich nach der Trinkwassermedikation mit 1000 ppm Sulfadimethoxin deutlich geringere Blutkonzentrationen als nach der intramuskulären und auch der oralen Applikation. Dabei konnte das Sulfonamid 24 Stunden lang über das Trinkwasser aufgenommen werden und wurde nicht nur einmal täglich appliziert.

Obwohl bereits 12 Stunden vor Beginn der Trinkwasserbehandlung das normale Wasser entzogen worden war, konnte bei 2 von 5 Tauben am 1. Tag nach 2 Stunden noch kein Sulfonamid im Blut nachgewiesen werden. Erst nach 6 Stunden war dies bei allen 5 Tieren möglich. Dies zeigt, daß das mit Sulfadimethoxin versetzte Wasser zögernd aufgenommen wurde, nach Gewöhnung am 4. Tag aber schneller. Die Beobachtungen von HAUSER (1959) und JONAS et al. (1971) bestätigen dies. MITROVIC (1967) und MITROVIC und BAUERNFEIND (1966) bezeichneten Sulfadimethoxin in Konzentrationen von 500 ppm für Hühner und 250 ppm für Puten als schmackhaft.

Es wurden maximale tägliche Blutkonzentrationen von durchschnittlich 35,12 - 74,35 $\mu\text{g/ml}$ für den 12-Stunden-Wert (mit Ausnahme des 6. Tages), entsprechend 20 Uhr erreicht. DORRESTEIN et al. (1984) stellten bei Tauben eine periodische Wasseraufnahme fest. Die erste Periode begann 3 Stunden nach der Dämmerung und dauerte 2 - 3 Stunden, die zweite begann 3 - 4 Stunden vor Einbruch der Dunkelheit. Daß dies Schwierigkeiten bei der Aufrechterhaltung einer gleichmäßigen Blutkonzentration ergeben kann, wird erwähnt.

Der Grenzwert von 50 $\mu\text{g/ml}$ Sulfadimethoxin im Blut wurde am 1., 4. und 5. Tag jeweils für einige Stunden überschritten, an den übrigen 3 Tagen jedoch nicht erreicht. Die errechneten Halbwertszeiten sind nicht direkt mit denen der intramuskulären oder oralen Therapie zu vergleichen, da permanent Sulfonamid über das Trinkwasser aufgenommen werden konnte.

Aber eine deutlich fallende Tendenz ist nicht zu erkennen. Eine Enzyminduktion scheint die Ausscheidung nicht zu beschleunigen. Es wurde eine höhere als die im Beipackzettel angegebene Konzentration für Hühner und Puten von 500 bzw. 250 ppm angewendet.

Auffallend ist die deutlich größere Streuung der Einzelwerte nach Trinkwassermedikation gegenüber der intramuskulären und oralen Applikation.

Eine getrennte Untersuchung der vorhandenen Anteile des Sulfonamids in Kot und Harn ist beim Vogel nicht ohne weiteres möglich. SIMUNEK (1978) hält die Rückresorption von Sulfonamiden aus der Kloake für möglich. DORRESTEIN et al. (1984) fanden, daß bei der Taube andere Abbauewege für Sulfonamide als beim Menschen bestehen. Die von AUFINGER (1984) ermittelten Darmgewebewerte sind nicht mit den in der vorliegenden Arbeit angegebenen Konzentrationen vergleichbar, da hier der Sulfonamidgehalt von Darm und -inhalt nachgewiesen wurde. Die Bestimmung im Darmgewebe samt Inhalt hat den Vorteil, daß Aussagen über die Leberausscheidung möglich sind. Mit dem angewandten Bestimmungsverfahren nach BRATTON und MARSHALL (1939) wird an N₄-substituiertes, z.B. azetyliertes oder glukuronidiertes Sulfonamid, das chemotherapeutisch unwirksam ist, nicht nachgewiesen. Andere Metabolisierungsprodukte, die nicht an N₄-Aminogruppe substituiert sind, an die der Azofarbstoff angekoppelt wird, können nachgewiesen werden.

2 Stunden nach der intramuskulären Applikation des 1. Behandlungstages wurde in dem ersten Darmabschnitt, der sich direkt an den Magen anschließt und über den Leber-Darm-Gang Zufluß von Gallenflüssigkeit erhält, der für diesen Tag höchste Sulfadimethoxin-Gehalt bestimmt. Auch am 3. Tag wurde ein diesmal noch höherer Maximalwert nach 2 Stunden erreicht. Während die Konzentration am 1. Tag gering abfiel, nahm sie am 3. Tag deutlicher und schneller ab. Dies spricht auch für eine nach dem ersten Behandlungstag aufgetretene Enzyminduktion.

Einen ähnlichen Verlauf weist die Konzentrationskurve des zweiten Darmabschnitts auf.

Für eine aktive Ausscheidung des Sulfonamids über die Gallenflüssigkeit spricht auch die teilweise 10 mal höhere Konzentration in Darm und -inhalt im Vergleich zur Blutkonzentration.

Der dritte Darmabschnitt zeigte einen verzögerten Anstieg, aber den höchsten der drei Abschnitte. Dies ist mit dem zunehmenden Wasserentzug im caudalen Darmabschnitt zu erklären. Eine erneute Reabsorption von Sulfadimethoxin nach Exkretion über die Gallenflüssigkeit im Sinne eines enterohepatischen Kreislaufs räumen schon ADAMSON et al. (1970) für die Ratte ein und ist auch bei der Taube vorstellbar.

Der Verlauf der Konzentration in Darm und -inhalt nach intramuskulärer Injektion ähnelt dem Verlauf der Blutkonzentration vor allem am 3. Tag. Das schnelle Absinken der Blutkonzentration nach Erreichen des Maximums bei nicht gleichzeitigem Ansteigen der Konzentration in Darm und -inhalt am 1. Tag deutet auf einen guten Übergang des Sulfadimethoxins ins Gewebe hin. Das schnelle Absinken im Blut bei gleichzeitig hoher Konzentration in Darm und -inhalt am 3. Tag deutet dagegen auf die mittlerweile erfolgte Enzyminduktion hin.

Nach oraler Applikation von 250 mg/kg KGW ist für alle drei Darmabschnitte am 1. Tag wiederum eine ansteigende und am 3. Tag fallende Tendenz der Sulfonamidkonzentration zu erkennen, was ebenfalls für eine Enzyminduktion spricht.

Durch eine gleiche Dosis oral appliziertes Sulfonamid war aber keine höhere Konzentration in Darm- und -inhalt als durch eine intramuskuläre Applikation zu erzielen.

Dies spricht für die schnelle und vollständige Resorption des Sulfadimethoxins aus dem Verdauungstrakt.

Die Dosierung von Sulfadimethoxin über das Trinkwasser entsprach rechnerisch der halben Menge pro Kilogramm des oral oder intramuskulär applizierten Sulfonamids. Die Dosierung wurde gewählt, weil sie für andere Sulfonamide bei der Taube empfohlen wird und auch zu keiner schwerwiegenden Trinkwasserverweigerung führt.

Der Verlauf der Sulfonamidkonzentration in Darm und -inhalt während der Trinkwassermedikation entspricht dem Konzentrationsverlauf im Blut mit einem Maximum gegen 20 Uhr.

Nicht zu erkennen ist die nach intramuskulärer und oraler Applikation beobachtete, deutlich fallende Tendenz der Kurve am 3. Behandlungstag. Ob dies mit der fortlaufenden Aufnahme von Sulfonamid zusammenhängt oder eine Enzyminduktion unterblieben ist, kann nicht geklärt werden.

Die Verträglichkeit des Sulfadimethoxins nimmt mit der geringeren Dosis bei der Trinkwassermedikation zur oralen Applikation und bei gleicher Dosierung von oraler zu intramuskulärer Applikation ab. WALTER und HEILMEYER (1969) empfehlen, eine Blutkonzentration von 200 µg/ml Sulfonamid beim Menschen nicht zu überschreiten. Nach intramuskulärer Injektion wurden Maxima von 355,40 - 424,18 µg/ml relativ schnell erreicht. Nach oraler Applikation wurden 200 µg/ml nicht überschritten, trotzdem regurgitierten auch hier wie nach der intramuskulären Gabe alle Tauben am 1. Behandlungstag Futter. Eine lokale Reizung der Schleimhäute kann nicht ausgeschlossen werden. Nachweisbare Anteile der Gelatine kapseln wurden nicht regurgitiert. Die Ausscheidung von Sulfonamid auf diesem Wege kann jedoch nicht ausgeschlossen werden.

AUFINGER (1984) beobachtete erst bei einer Dosierung von 300 mg/kg KGW und Maximalwerten von 331 µg/ml Sulfadimethoxin im Blut bei allen Tieren Unverträglichkeitserscheinungen, bei einer Dosierung von 250 mg/kg KGW nur bei 4 von 15 Tieren. Bei gesunden Tauben wurden niedrigere Maximalwerte von 288,23 - 329,47 µg/ml als bei den Kokzidien-infizierten Tieren bei gleicher Dosierung ermittelt. Die Infektion mit Kokzidien senkt auch die Verträglichkeit des Sulfadimethoxins bei der Taube.

Die Abnahme der Menge und die Änderung der Farbe und Konsistenz des Kotes der behandelten Tauben gegenüber den unbehandelten deutet auf eine geringere Futteraufnahme aufgrund der intramuskulären und

oralen Behandlung hin. Auch eine Apathie war deutlich zu erkennen. Die Unverträglichkeitssymptome während der Trinkwassermedikation waren deutlich geringer. Die verzögerte Wasseraufnahme wurde bereits erwähnt.

Eine Zunahme der Blutungsneigung konnte während der Blutentnahme auch nach mehrmaliger Entnahme und andauernder Therapie bis zum Ende der Behandlung nicht festgestellt werden. Die Ergebnisse der Hämatokritwert-Bestimmung geben auch keine Anhaltspunkte für eine Störung der Blutgerinnung oder Blutbildung.

Ein Einfluß des Sulfonamids auf das Federwachstum wurde nicht beobachtet.

Die bei der histologischen Untersuchung festgestellte Aktivierung des Gewebes in Leber und Nieren ist nicht als irreversible Schädigung zu beurteilen.

Neben der Lokalisation im gesamten Dünndarm wurden Schizonten auch im Colon der Taube gefunden. Dies bestätigt die Ergebnisse von DAVIES et al. (1963).

Als Kriterium der Wirksamkeit des zu untersuchenden Sulfonamids ist die Reduzierung der Zahl der ausgeschiedenen Kokzidien nach der künstlichen Infektion mit 100.000 sporulierten Oozysten der Spezies *Eimeria labbeana* und *Eimeria columbarum* wie schon bei anderen Autoren (SCHUMACHER, 1983; DOERING, 1984) herangezogen worden. Die Auszählung mittels einer McMasterkammer liefert genaue Ergebnisse und ermöglicht den Vergleich der Ausscheidung von behandelten und unbehandelten Tauben. Sie gibt Aufschluß über die Stärke einer Kokzidieninfektion. Wichtig ist es, die circadiane Rhythmik der Ausscheidung zu beachten und den über 24 Stunden abgesetzten Kot zu untersuchen. Dies ist auch bei der praxisgerechteren, qualitativen Kotuntersuchung zu berücksichtigen.

Eigene, nicht zahlenmäßig erfaßte Erfahrungen gehen dahin, daß eine quantitativ geringe Ausscheidung durch die qualitative Kotuntersuchung nach Flotation von 1 g Kot in 10 ml Flotationslösung der Dichte 1,3 ohne Schwierigkeiten zu diagnostizieren war. Die Beurteilung der Wirkung eines Präparates ist nur durch die mehrmalige Kotuntersuchung auch nach Ende der Therapie möglich.

Für die Wirkung des Sulfadimethoxins in verschiedener Anwendung als Injektion, in Kapseln oder über das Trinkwasser auf die Oozystenausscheidung ergaben sich vergleichsweise nur geringe Unterschiede.

Bei intramuskulärer und oraler Applikation ab der 11. (1. Tag der Behandlung), bei der Trinkwassermedikation ab der 12. Kotuntersuchung (2. Tag der Behandlung) zeigte sich ein deutlicher Abfall der Ausscheidung gegenüber der unbehandelten Kontrolle. Jeweils 2 Tage nach Beginn der intramuskulären, oralen bzw. Trinkwassertherapie schieden nur noch 4 von 30, 1 von 15 bzw. 2 von 15 Tieren Oozysten aus, 3 Tage nach Beginn 1 von 30 intramuskulär behandelten.

Vom 4. - 9. Tag nach Beginn der Behandlung schied keine der behandelten Tauben Oozysten aus.

5 Tage nach Ende der Therapie schieden jedoch alle 60 Tauben wieder Oozysten mit dem Kot aus.

Der sehr deutliche Anstieg der Oozystenausscheidung begann bei behandelten und unbehandelten Tieren ab der 9. Kotuntersuchung. Dies entspricht dem Zeitraum 4 Tage und 19 Stunden bis 5 Tage und 19 Stunden nach der künstlichen Superinfektion mit 100.000 sporulierten Kokzidienoozysten. Dieser Zeitraum kann praktisch als Präpatenzperiode angenommen werden, da vor diesem deutlichen Anstieg bei den meisten Tauben nur eine geringe Oozystenausscheidung vorlag. Sie stimmt mit der in der Literatur angegebenen Präpatenzdauer weitgehend überein (JONAS et al., 1971; SCHUMACHER, 1983; LÜTHGEN, 1961; DOERING, 1984). Theoretisch ist die Präpatenz aber nur durch Infektion Kokzidien-freier Tauben zu bestimmen.

Auch die Höhe der Ausscheidung / g des 24-Stunden-Kotes entspricht mit über 600.000 Oozysten bei der unbehandelten Kontrolle den Angaben von VOGEL (1983), wonach bei einem starken Befall mehr als 100.000 Oozysten / g Kot zu finden sind.

Daß die erneute Oozystenausscheidung bei einigen Tauben schon nach einem kürzeren als der Präpatenz entsprechenden Zeitraum nach Absetzen der Behandlung wieder einsetzte, spricht gegen eine Reinfektion als alleinige Ursache dieses erneuten Anstiegs.

Berücksichtigt man, daß mehrere Stunden nach intramuskulärer oder oraler Applikation noch wirksames Sulfadimethoxin im Organismus zu finden war und setzt diese Zeit mit beispielsweise 12 Stunden an, so war bei allen 3 Applikationsarten spätestens anläßlich der 24. Kotuntersuchung, also 5 Tage und 15 Stunden bis 6 Tage und 15 Stunden eine Ausscheidung bei allen 60 behandelten Tauben zu beobachten.

Der Vergleich der Summen der durchschnittlich ausgeschiedenen Oozysten / Tier und Tag und /g Kot über den Untersuchungszeitraum von 39 Tagen zeigt keinen deutlichen Unterschied zwischen behandelten und unbehandelten Tieren. Auch die Maxima des 2. erneuten Anstiegs der Ausscheidung mit durchschnittlich 6,6, 2,6 und 4,6 Millionen Oozysten / Tier und Tag sprechen gegen eine Reinfektion als alleinige Ursache.

REID (1972) weist auf die Möglichkeit hin, daß Kokzidiostatika und -therapeutika die Weiterentwicklung der Kokzidien im endogenen Zyklus anhalten können und daß dieser nach Ende der Medikation weiter ablaufen könne.

Bei der histologischen Untersuchung der am Ende des 3. Behandlungstages entnommenen Darmabschnitte konnten keine Schizonten entdeckt werden. Diese konnten jedoch bei einer unbehandelten Vergleichsgruppe ohne Schwierigkeiten nachgewiesen werden.

Dies deutet darauf hin, daß die Entwicklung in einem Stadium des endogenen Zyklus angehalten wird, dessen geringe Größe eine lichtmikroskopische Identifizierung nicht zuläßt.

Denkbar wäre dies im Stadium der Sporozoiten. Histologische Untersuchungen (LOHLAMMERT, 1967; LONG und MILLARD, 1968) zeigten, daß Meticlopindol die Sporozoiten für mehrere Tage in Epithelzellen oder Makrophagen an der weiteren Entwicklung hindern konnte. REID (1972) räumt den Sulfonamiden auch eine geringe Wirksamkeit gegen die Sporozoiten ein.

Auch die Trophozoiten, die sich von der Wirtszelle ernähren und so vergrößern, könnten an ihrer Weiterentwicklung gehindert werden. Der Ansatzpunkt der Sulfonamide ist zur Zeit der Eiweißsynthese und des Wachstums gegeben. Auch eine Wirkung auf die Merozoiten wäre denkbar.

Daß mit einem Kokzidiostatikum nur ein Sistieren der Entwicklung, nicht aber das Abtöten der Parasiten erreicht wurde, räumten JONAS et al. (1971) aufgrund ihrer Untersuchungen ein. Sie schlossen eine Reinfektion nach der Behandlung mit Amprolium und Ethopabat bzw. Sulfaquinoxalin aus. Das Sistieren der Ausscheidung sahen sie als den einzigen positiven Effekt der Behandlung an. Die Prüfung der Immunitätsausbildung konnte in den vorliegenden Untersuchungen unterbleiben, da die Behandlung erst nach dem Beginn der Ausscheidung einsetzte und so bereits eine große Zahl von Parasiten ihre endogene Entwicklung beendet hatten. Obwohl in allen drei Untersuchungsanordnungen mit der gleichen Dosis von 100.000 sporulierten Oozysten infiziert wurde und der erste Anstieg der Ausscheidung bei behandelten und unbehandelten Tieren einer Untersuchungsanordnung jeweils gleich war, zeigten die drei Untersuchungsanordnungen verschieden hohe Maxima mit 8 - 12 Millionen Oozysten / Tier und Tag bei der ersten Ausscheidung. Dies zeigt, daß von der Sporulationsfähigkeit einer Infektionsdosis nicht auf ihre Infektiosität geschlossen werden kann und daß Faktoren wie beispielsweise der Immunitätsstatus einer Gruppe Einfluß nehmen.

Aus diesen Gründen ist die unbehandelte Kontrollgruppe in jeder Untersuchungsanordnung gleichzeitig unter gleichen Haltungsbedingungen zu untersuchen.

Als wichtig zur Prophylaxe der Kokzidiose ist eine Senkung der Infektionsdosis anzustreben. Dies ist durch entsprechende hygienische Maßnahmen zu erreichen. Hohe und tiefe Temperaturen, Trockenheit und erprobte Desinfektionsmittel stören bzw. unterbinden die exogene Entwicklung der Kokzidien. Vermeiden läßt sich die Aufnahme sporulierter Oozysten im Bestand nicht, zum Aufbau einer Immunität ist sie sogar nötig. Da die Kokzidiose zu den Faktorenkrankheiten zu zählen ist, steigern Resistenzschwächung, mangelnde Ernährung, andere Erkrankungen und parasitäre Besiedlung die Gefahr des Ausbruchs einer akuten Kokzidiose.

Abschließend kann festgestellt werden, daß die künstliche Infektion mit Kokzidienoozysten die Pharmakokinetik und -dynamik von intramuskulär appliziertem Sulfadimethoxin gegenüber der gesunden Taube deutlich verändert. Die Halbwertszeit wird gesenkt, eine Mindestblutkonzentration von 50 µg/ml, aber auch von 30 µg/ml, läßt sich aufgrund einer Enzyminduktion nicht über mehrere Tage durch tägliche Injektion aufrechterhalten, die Verträglichkeit nimmt ab. Dies trifft ebenfalls auf die orale Applikation zu. Bei der Trinkwassermedikation konnte dieser Grenzwert wegen der geringeren Menge des zugeführten Sulfonamids an 3 von 6 Tagen gar nicht erst erreicht werden. Eine Enzyminduktion ist auch im Fall einer bakteriellen Infektion, z.B. mit Salmonellen zu erwarten. Hierbei ist die intramuskuläre Sulfadimethoxin-Applikation aufgrund geringerer Streuung der Sulfonamid-Blut-Konzentrationen beim Einzeltier und damit seltenerem Unterschreiten des Grenzwertes die erfolgversprechendere Behandlungsmethode. Die Einwaage des Sulfadimethoxins in der individuellen Dosierung von 250 mg/kg KGW in Gelatinekapselform, wie dies in der zweiten Untersuchungsanordnung vergleichsweise durchgeführt wurde, ist nicht praxisgerecht. Die Applikation einer Einheitsdosis würde jedoch die Streuung der Blutkonzentrationen einzelner Individuen vergrößern.

Die Wirkung des Sulfadimethoxins auf die Oozystenausscheidung ist bei allen drei Applikationsarten gleich, aber nicht überzeugend. Sie ist jedoch als absolut kokzidiostatisch zu bezeichnen. Der Vorteil der Sulfonamide gegenüber anderen Kokzidiotherapeutika ist in ihrer Hauptwirkung gegen die Schizonten der 2. Generation, dem pathogensten Stadium während der endogenen Entwicklung zu sehen.

Die geringsten Nebenwirkungen verursachte die Trinkwassermedikation aufgrund einer geringeren Dosis und der geringeren Sulfonamid-Blut-Konzentrationen. Sie zeigte aber die größten Abweichungen der Einzelwerte vom Mittelwert.

Die vorliegenden Untersuchungen ergaben, daß die Pharmakokinetik von Sulfadimethoxin bei der spezifisch belasteten von den Verhältnissen bei der gesunden Taube erheblich abweicht.

Bei einer Therapie muß dies durch eine Erhöhung der Dosierung oder Änderung des Anwendungsintervalls mit Verlängerung der Therapie-dauer ausgeglichen werden. Eine Trinkwassertherapie ist bei generalisierten, z.B. bakteriellen Infektionen, unzureichend, da eine Dosierungserhöhung zur Trinkwasserverweigerung führt. Dieses mußte allerdings experimentell überprüft werden.

6.

Zusammenfassung

Pharmakologische Untersuchungen von Sulfadimethoxin nach intramuskulärer, oraler und Trinkwassermedikation an 2 mal 3 Tagen mit 2 Tagen Pause bei Kokzidien-infizierten Tauben und die Wirkung auf die Oozystenausscheidung werden beschrieben.

Gegenüber Ergebnissen bei der gesunden Taube konnte bei den Kokzidien-infizierten Tieren ab dem 2. Tag der intramuskulären und oralen Behandlung mit 250 mg/kg KGW des Sulfonamids eine deutlich beschleunigte Ausscheidung festgestellt werden. Der Verlauf der Konzentration in Darm und -inhalt läßt als Ursache der beschleunigten Ausscheidung eine Enzyminduktion vermuten.

5 - 6 Tage nach der künstlichen Mischinfektion mit 100.000 sporulierten Oozysten von *Eimeria labbeana* und *Eimeria columbarum* wurde ein deutlicher Anstieg der Oozystenausscheidung beobachtet und daraufhin am folgenden Tag die Behandlung begonnen.

4 - 9 Tage nach Therapiebeginn wirkte das Sulfadimethoxin in allen drei Applikationsformen absolut kokzidiostatisch. Innerhalb von 3 - 6 Tagen nach Ende der Behandlung schieden alle Tauben erneut Oozysten aus. Eine Reinfektion als alleinige Ursache wird ausgeschlossen. Die Summe der über 39 Tage durchschnittlich ausgeschiedenen Oozysten war bei behandelten und unbehandelten Tieren annähernd gleich.

Die über den Tag verteilte Aufnahme von medikiertem Trinkwasser (1000 ppm Sulfadimethoxin entsprechend ca. 100 mg/kg KGW pro Behandlungstag) führte zu geringen Sulfonamid-Blut-Konzentrationen. Die Mindestkonzentration von 50 µg/ml, die für die Behandlung bakterieller Infektionen gefordert wird, wurde nur kurzfristig zu Beginn der Behandlungsintervalle erreicht und ist für dieses Indikationsgebiet als nicht ausreichend anzusehen.

Zur Behandlung einer Kokzidieninfektion ist diese Applikationsart und Dosierung ausreichend.

Studies on pharmacokinetics and efficacy of sulfadimethoxine applied intramuscularly, orally and in drinking water to coccidial infected adult pigeons (*Columba livia* Gmel. 1789, var. domestica).

Summary

Described are pharmacological studies of sulfadimethoxine after being administered intramuscularly, orally and in drinking water in 2 subsequent blocks of 3 days with an interval of 2 days to coccidial infected pigeons and its effect on the oocyst excretion.

Compared to results of the healthy pigeon a distinctly accelerated elimination was determined in coccidial infected animals from the second day on, when treated intramuscularly and orally with 250 mg/kg body weight of the sulfonamide. The course of the concentration in the intestine and its content indicates that an enzyme induction is presumably the cause for accelerated elimination.

A distinct increase of the oocysts excretion was observed 5 - 6 days after the artificial mixed infection with 100.000 sporulated oocysts of *Eimeria labbeana* and *Eimeria columbarum* and thereupon treatment was started the following day.

4. - 9 days after therapy had begun, sulfadimethoxine had an absolutely coccidiostatic effect in all three modes of application. 3 to 6 days following termination of therapy all pigeons excreted oocysts again. A reinfection as the sole cause is to be excluded. The sum of the averagely discharged oocysts in a period of 39 days was almost the same in treated and untreated animals.

Medicated drinking water (1000 ppm sulfadimethoxine corresponding approximately 100 mg/kg body weight per day of treatment) taken up during the day, led to lower sulfonamide blood concentrations. A minimum concentration of 50 ug/ml, required for the treatment of bacterial infections, was obtained only short-termed in the beginning of the treatment intervals and cannot be considered sufficient for this field of indication.

For the treatment of coccidial infection however this mode of application and dosage is sufficient.

Estudio de la farmacocinética y eficacia de la sulfadimetoxina aplicada por vía intramuscular, oral y en el agua de bebida a palomas (*Columba livia* Gmel. 1789, var. domestica) adultas infectadas con coccidias.

Resumen

Se describe la acción farmacológica de la sulfadimetoxina en la eliminación de ooquistes de coccidias.

Si se comparan los resultados de la eliminación de la sulfonamida de sangre de palomas sanas con aquellos obtenidos en palomas infectadas con coccidias y tratadas con sulfonamida a razón de 250 mg/kg de peso vivo por vía intramuscular u oral, se observa que en éstas últimas la sulfonamida se elimina de sangre con gran rapidez al segundo día de tratamiento.

Observando la curva de los niveles de la sulfonamida en el intestino y su contenido se presume que este efecto se debe a la acción que posee la sulfonamida como inductor enzimático en los animales infectados.

Para el trabajo, se utilizaron palomas infectadas artificialmente con 100.000 ooquistes esporulados de *Eimeria labbeana* y *Eimeria columbarum*, a las que se les administró por vía intramuscular, oral o en el agua de bebida sulfadimetoxina durante dos periodos contiguos de 3 días separados los mismos por 2 días.

Un significado aumento en la eliminación de ooquistes se observó después de 5 - 6 días de haberse realizado la infección de las palomas. Al día siguiente, se comenzó el tratamiento.

La sulfadimetoxina posee un excelente efecto coccidiostático después de 4 - 9 días de ser administrada por cualquiera de las tres vías antes mencionadas.

Todas las palomas eliminaron nuevamente ooquistes entre 3 - 6 días de terminado el tratamiento. La posibilidad de una nueva reinfección no es la única causa determinante de este efecto.

La cantidad promedio de ooquistes eliminados durante un periodo de 39 días fue similar tanto en animales tratados como no tratados con sulfadimetoxina.

Cuando se medicó a las palomas a través del agua de bebida con 1000 ppm de sulfadimetoxina, lo que corresponde aproximadamente a 100mg/kg de peso vivo por día de tratamiento, la concentración de sulfonamida en sangre que se obtuvo fue menor.

La concentración mínima de sulfonamida en sangre que se requiere para el tratamiento de infecciones bacterianas es de 50 µg/ml. Ésta solo fue obtenida durante un corto tiempo al comienzo de cada período de tratamiento, por lo que no puede recomendarse ésta vía de administración de sulfadimetoxina para su tratamiento. Pero para tratar una infección de coccidias esta forma de administración y dosificación es suficiente.

- Boch, J.
Supperer, R. Veterinärmedizinische Parasitologie.
3. Auflage, 1983
Verlag Paul Parey, Berlin und Hamburg
- Bornhorst, J. Der Trimethoprim- und Sulfachlorpyridazinge-
halt im Blut nach alleiniger und kombinierter intra-
venöser Injektion sowie nach Applikation einer
Kombination über das Trinkwasser bei Legehennen.
Vet.Med.Diss., Hannover, 1978
- Boughton, D.C. Studies on oocyst production in avian coccidi-
osis. III. Periodicity in the oocyst production
of eimerian infections in the pigeon.
J. Parasit., 23, 291, 1937
- Boxenbaum, H.G.
Fellig, J.
Hanson, L.J.
Snyder, W.E.
Kaplan, S.A. Pharmacokinetics of sulphadimethoxine
in cattle.
Research in Vet. Sci. 23, 24-28, 1977
- Bratton, A.C.
Marshall, E.K.jr. A new coupling component for sulfanilamide
determination.
J. Biol. Chem., Baltimore, 128, 537-550, 1939
- Bretschneider, H.
Kloetzer, W. Process of producing N₁-heterocyclically
substituted benzenesulfonic acid amides.
U.S. Patent 2,703.800, March 8., 1955
- Brigdges, J.W.
Kibby, M.R.
Williams, R.T. The structure of the glucuronide of sulphadi-
methoxine formed in man.
Biochem. J. 96, 829-836, 1965
- Bridges, J.W.
Kibby, M.R.
Walker, S.R.
Williams, R.T. Species differences in the metabolism of
sulfadimethoxine.
Biochem. J., 109, 851-856, 1968
- Brüchner, E. Untersuchungen über das Vorkommen von Helmin-
then und Kokzidien im Magen-Darmtrakt bei
Haustauben in bäuerlicher Haltung im Laufe
eines Jahres.
Vet.Med.Diss., Humboldt-Univ.Berlin, 1965

- Buddecke, E. Grundriss der Biochemie.
5. Aufl., 1977
Verlag Walter de Gruyter, Berlin, New York
- Buntenkötter, V. Der Sulfachlorpyridazingehalt im Blut nach
intravenöser Injektion und nach Applikation
Über das Trinkwasser bei Legehennen, Jung-
hennen und Broilern.
Vet.Med.Diss., Hannover, 1977
- Chatterjee, D.K.
Ray, H.N. On eimeria kapotei n.sp. from the domestic
pigeon, columba livia intermedia.
Proc. 56th Ind. Sci. Congr. Part 3, 512, 1969
- Clara, M. Anatomie und Biologie des Blutkreislaufs in
der Niere. Arch. Kreisl.forsch. 3, 42-94, 1938
- Cotteleer, C.L.
Famerée, L. Parasites intestinaux et anticorps antitoxo-
plasmiques chez les colombins en Belgique.
Schweiz. Arch. Tierheilk., 120, 181-187, 1978
- Davis, B.D. The binding of sulfonamide drugs by plasma
proteins. A factor in determining the distribu-
tion of drugs in the body.
J. clin. Invest. 22, 753-762, 1943
- Davies, S.F.M.
Joyner, L.P.
Kendall, S.B. Coccidiosis.
First published 1963.
Oliver and Boyd Ltd., Edinburgh
- Debackere, M. Untersuchungen über die Sulfonamidblutplasma-
Konzentration und die Sulfonamidausscheidung
beim Rind nach Verabreichung von Sulfamethazin
in einer "sustained-release"-Form.
Dtsch. tierärztl. Wschr. 78, 516-519, 1971
- Doering, W. Untersuchungen über die Anwendbarkeit einiger
für Hühner zugelassener Kokzidiostatika bei
Brieftauben. Vet.Med.Diss., Hannover, 1984
- Domagk, G. Ein Beitrag zur Chemotherapie der bakteriellen
Infektionen. Dtsch. med. Wschr. 61, 250, 1935
- Dorn, P. Sulfonamide und hämorrhagisches Syndrom beim
Huhn. Berl. MÜnch. Tierärztl. Wschr. 77,
442-445, 1964

- Dorrestein, G.M.
van Gogh, H.
Rinzema, J.D.
Vree, T.B.
Nouws, J.F.M.
Buitelaar, M.N.
- A preliminary report on pharmacokinetics and pharmacotherapy in racing pigeons (*Columba livia*). Proceedings of 1984 International Conference on Avian Medicine, Toronto, Canada, 9-23, 1984
- Duncan, S.
- Some aspects of the biology of the pigeon coccidium, *Eimeria labbeana* Pinto 1928. Massachusetts, Boston University: Thesis 1957
- Duncan, S.
- The effects of some chemical and physical agents on the oocysts of the pigeon coccidium, *Eimeria labbeana* (Pinto, 1928). J. Parasitol. 45, 193-197, 1959 a
- Duncan, S.
- The size of the oocysts of *Eimeria labbeana*. J. Parasitol. 45, 191-192, 1959 b
- Enigk, K.
Hilbrich, P.
- Die Stalldesinfektion bei Parasitosen. Dtsch. Tierärztl. Wschr. 75, 488-492, 1968
- Fellig, J.
Westheimer, J
Walsh, M.J.
Marusich, W.L.
- Tissue clearance of Rofenaid^R in chickens and turkeys. Poultry Sci. 50, 1777-1783, 1971
- Forth, W.
Henschler, D.
Rummel, W.
- Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie. 2. Aufl., 1977
Wissenschaftsverlag, Mannheim/Wien/Zürich
- Frey, H.-H.
- Chemotherapie bakterieller Infektionen. In: H. Schebitz und W. Brass (Hrsg.), Allgemeine Chirurgie für Tierärzte und Studierende, pp. 264-312, Verlag Paul Parey, Berlin/Hamburg, 1975
- Frigg, M.
Broz, J.
Weber, G.
- Compatibility studies of ionophore anticoccidials with various antibiotics and chemotherapeutics in broiler chicks. Arch. Geflügelk. 47, (5), 213-220, 1983
- Fust, B.
Böhni, E.
Schnitzer, R.J.
Rieder, J.
Struller, Th.
- Experimentelle und klinische Daten über Madribon. Antibiotica et Chemotherapia, 8, 32-53, 1960

- Glaser, U. Arzneimittelwechselwirkungen mit antimikrobiellen Substanzen.
Dtsch. Tierärztl. Wschr. 86, 274-280, 1979
- van Gogh, H.
van Miert, A.S.J.P. The absorption of sulfonamides from the gastrointestinal tract during pyrogen-induced fever in kids and goats.
Zbl. Vet. Med. A, 24, 503-510, 1977
- Greuel, E. Amprolium, ein wirksames Coccidiotherapeutikum.
Dtsch. Tierärztl. Wschr. 71, 229-234, 1964
- Greuel, E.
Hilbring, E.E. Die coccidiostatische Wirkung von Amprolium in Verbindung mit Ethopabat bei einer experimentellen Infektion mit *E.acervulina* und *E.necatrix*. Tierärztl. Umsch. 23, 194-198, 1967
- Gylstorff, I.
Tettenborn, D. Zur medikamentös bedingten Panmyelopathie des Huhnes. Dtsch. Tierärztl. Wschr. 73, 420-422, 1966
- Hapke, H.-J. Arzneimitteltherapie.
Enke Verlag, Stuttgart, 1980
- Hauser, K.W. Erfahrungen bei der Bekämpfung der Kokzidiose der Tauben.
Berl. Münch. Tierärztl. Wschr. 72, 481-482, 1959
- Heidrich, H.J.
Benthien, H.-A. Untersuchungen über die therapeutisch optimale Applikationsart und Dosierung von SULMET bei Rindern, Kälbern und Schweinen durch Blutspiegelbestimmungen unter Berücksichtigung der Verträglichkeit. 3. Mitteilung: Untersuchungen an Schweinen. Berl. Münch. Tierärztl. Wschr. 73, 241-260, 1960
- Hiepe, T. Lehrbuch der Parasitologie. Band 2 : Veterinärmedizinische Protozoologie. Verlag Gustav Fischer, Stuttgart/ New York, 1983
- Hunt, S.
O'Grady, J. Coccidiosis in pigeons due to *Eimeria labbeana*. Aust. Vet. J. 52, 390, 1976

- Jakoby, J.R.
Kösters, J. Die Taubenhaltung in der Bundesrepublik Deutschland.
Prakt.Tierarzt 64, 526-532, 1983
- Jaksch, W. Therapeutische Probleme beim Geflügel.
Wien. Tierärztl. Mschr. 58, 298-309, 1971
- Jonas, D.
Rehm, H. Weitere Untersuchungen zur Therapie der Tauben-
kokzidiose.
Kleintierpraxis 16, 33-36, 1971
- Hasslinger, M.A.
- Kheysin, E.M. Life cycles of coccidia of domestic animals.
University Park Press, Baltimore, London, Tokyo,
1972
- Kietzmann, M. Die Metabolisierung von Sulfadimidin in der
Phase des Initialpeaks.
Dtsch. Tierärztl. Wschr. 88, 214-217, 1981
- Kietzmann, M. Einfluß der Tagesperiodik auf die Pharmakoki-
netik von Sulfadimidin bei KÜken.
Zbl. Vet. Med. 29, 653-657, 1982
- Krieg, J. Pharmakokinetische Untersuchungen von Amoxi-
cillin bei der gesunden und spezifisch geschäd-
igten adulten Taube (*Columba livia* Gmel.,
1789). Vet.Med.Diss., München, 1985 vorgelegt
- Krieg, R.
Siegmann, O. Der Sulfonamidgehalt in Blut, Eiern und Orga-
nen der Weißen Leghorn während und nach einer
Behandlung mit dem Sulfonamid Sulmet. 2. Mit-
teilung : Der Sulmetgehalt im Blut und in den
Gewebe. Arch. Geflügelk. 31, 166-172, 1967
- Lobbé, A. Recherches zoologiques, cytologiques et biolo-
giques sur les coccidies.
Arch. Zool. Exp. Gén. 4 (ser.3) 517-654, 1896
- Levine, P.P. The effect of Sulfanilamide on the course of
experimental avian coccidiosis
Cornell Vet. 29, 309, 1939
- List, P.H.
Hörhammer, L. Hagers Handbuch der Pharmazeutischen Praxis.
Band II, 4. Aufl., 1969, Springer Verlag,
Berlin/ Heidelberg/ New York
- Lohlammert, O. Untersuchungen über Wirkung und Angriffspunkt
des Coccidiostaticums Couden 25^R.
Vet. Med. Diss., Hannover, 1967

- Long, P.L.
Millard, B.J. Eimeria: Effect of Meticlorpindol and Methyl Benzoate on endogenous stages in the chicken. Exp. Parasit. 23, 331, 1968
- Lüders, H.
Lai, K.W.
Hinz, K.-H. Blut- und Gewebespiegel von Sulfamethazin und Sulfaquinoxalin bei Broilern nach Verabreichung der Medikamente über das Trinkwasser. Zbl. Vet. Med. B 21, 110-118, 1974
- Lüthgen, W. Untersuchungen über die Verbreitung von Salmonellosis, Ascaridiasis, Capillariosis und Coccidienbefall in Rassetaubenbeständen. Vet. Med. Diss., Gießen, 1961
- MacDiarmid, S.C. The absorption of drugs from subcutaneous and intramuscular injection sites. Vet. Bull. 53, 9-23, 1983
- MacLay, M.H.
Slavin, G. Sulphonamide investigations. I. The absorption and excretion in dairy cows of sulphapyridine, sulphamexathine, sulphamerazine, sulphadiazine, sulphathiazole and sulphapyrazine. Vet. Rec. 59, 313-317, 1947
- Malhotra, M.N.
Ray, H.N. On a new coccidium, Eimeria tropicalis n. sp. from the domestic pigeon, Columba livia intermedia. Proc. 48th Ind. Sci. Congr. Part 3, 412 1961
- Marusich, W.L.
Ogrinz, E.F.
Hecht, B.
Mitrovic, M. Safety of sulfadimethoxine potentiated mixture (Rofenaid^R), a new broad spectrum coccidiostat antibacterial, in turkeys. Poultry Sci. 50, 512-517, 1971
- Mitra, A.N.
Das Gupta, M. On a species of Eimeria (Coccidia: Sporozoa) from the intestine of a pigeon, Columba intermedia. Proc. 24th Ind. Sci. Congr. 291, 1937
- Mitrovic, M. Chemotherapeutic efficacy of sulfadimethoxine against fowl cholera and infectious coryza. Poult. Sci. 46, 1153-1158, 1967
- Mitrovic, M.
Bauernfeind, J.C. Sulfadimethoxine therapy of avian coccidiosis. Poult. Sci. 46, 402-411, 1967

- Mitrovic, M.
Bauernfeind, J.C. Efficacy of sulfadimethoxine in turkey diseases.
Avian Diseases 15, 884-893, 1971
- Mitrovic, M
Schildknecht, E.G.
Fusiek, G. Anticoccidial activity of sulfadimethoxine
potentiated mixture (Ro 5-0013) in chickens.
Poult. Sci. 48, 210-216, 1969
- Mitrovic, M.
Schildknecht, E.G.
Fusiek, G. Anticoccidial activity of sulfadimethoxine
potentiated mixture (Rofenaid^R) in turkeys.
Poult. Sci. 50, 517-525, 1971
- Morini, E.G. La Coccidiosis de la Paloma.
Rev. Med. Vet. 32, 207-228, 1950
- Neumann, J. Continuous administration of sulphonamides to
fowls of different ages. I. Effects on weight
gains and mortality of cockerels.
Veterinaria Spofa 14, 4, 233-255, 1972
- Nickel, R.
Schummer, A.
Seiferle, E. Lehrbuch der Anatomie der Haustiere. Band V
Anatomie der Hausvögel.
Verlag Paul Parey, Berlin und Hamburg, 1973
- Nieland, G. Zur Verbreitung von Salmonellen und Kokzidien
in Brieftaubenbeständen Schleswig-Holsteins.
Tierärztl. Umsch. 29, 668-672, 1974
- Nielsen, P.
Rasmussen, F. Trimethoprim and sulphadoxine in swine. Half-
lives, volume of distribution and tissue con-
centrations. Zbl. Vet. Med. A 22, 564-571, 1975
- Niemand, H.G. Praktikum der Hundeklinik.
4. Aufl., Verlag Paul Parey, Berlin/Hamburg, 1980
- Nieschulz, O. Beiträge zur Kenntnis der Gattung Eimeria.
1. Über das Taubencoccid.
Archiv. Protistenk. 44, 71-82, 1921
- Nieschulz, O. Über die Entwicklung des Taubencoccids Eimeria
pfeifferi (Labbé 1896). Arch. Protistenk. 51,
479-494, 1925
- Nieschulz, O. Über Kokzidien der Haustauben.
Zbl. Bakt. Hyg. I. Abt. Orig. 134, 390-393,
1935

- Oh-Ishi, S.
Nakajima, T. Blood levels of long-acting sulfonamides in horses after oral or intravenous administration. Jap. J. Vet. Sci. 26, 343-347, 1964
- Onodera, T.
Inoue, S.
Kasahara, A.
Oshima, Y Experimental studies on sulfadimethoxine in fowls. Jap. J. Vet. Sci. 32, 275-283, 1970
- Padowetz, W.
Schmid, K.
Druey, J. Die Bestimmung von Sulfonamiden in biologischem Material. Vergleichende Untersuchungen der kolorimetrischen und der radiochemischen Methoden an ³⁵S-Sulfaphenazol. Helv. Chim. Acta 44, 89-94, 1961
- Pellerdy, L. Coccidia and coccidiosis. Akadémiai Kiado, Budapest, 1965
- Pellerdy, L. Coccidia and coccidiosis. 2. Aufl. Verlag Paul Parey, Berlin/Hamburg, 1974
- Pfeiffer, L. Die Protozoen als Krankheitserreger. 2. Aufl. Verlag G. Fischer, Jena, 1891
- Pinto, C. Synonymie de quelques espèces du genre Eimeria (Eimeridia, Sporozoa). C. R. Séanc. Biol. (Paris) 98, 1564-1565, 1928
- Pohlmeyer, K.
Wissdorf, H. Die Vaskularisation der Pektoralismuskulatur bei der Reisetäubchen (Columba livia, Gmelin 1789) im Hinblick auf intramuskuläre Applikation von Medikamenten. Prakt. Tierarzt 57, 71-74, 1976
- Randall, L.O.
Bagdon, R.E.
Engelberg, R. Toxicologic and metabolic studies on 2,4-dimethoxy-6-sulfanilamido-1,3-diazine (Madribon). Toxicology 1, 28-37, 1959
- Rehm, H.
Hasslinger, M.A. Zur Behandlung der Coccidiose der Tauben. Kleint.-Prax. 14, 98-99, 1969
- Rehm, W.F.
Rieder, J. Untersuchungen zur Frage eines therapeutisch wirksamen Blutspiegels bei zwei Sulfonamiden (Sulfamethazin und Sulfadimethoxin). Arch. exper. Vet. Med. 19, 807-812, 1964
- Rehm, W.F.
Thommen, H.
Weiser, H. Zur Frage der Wirkung von potenzierten Sulfonamiden bei Coccidien-Infektionen. Berl. Münch. Tierärztl. Wschr. 81, 340-343, 1968

- Rehm, W.F.
Weiser, H. Die Wirkung von Sulfadimethoxin in Kombination mit Diaveridin gegen Coccidiose-Infektionen des Huhnes. Wien. Tierärztl. Mschr. 55, 221-228, 1968
- Reid, M. Anticoccidials used in the poultry industry: Time of action against the coccidial life cycle. Folia Vet. Latina Vol.II, 641-667, 1972
- Rieder, J. Physikalisch-chemische und biologische Untersuchungen an Sulfonamiden. 1.-3. Mitteilung Arzneim. Forsch. 13, 81-103, 1963
- Rommel, M. Kokzidiosen der Tauben, Sittiche, Papageien und Kanarienvögel (Eimeria, Isospora, Toxoplasma, Sarcocystis, Cryptosporidium). Coll. Vet. 1981, 23-26,
- Rote Liste Rote Liste 1982, Hrsg.: Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V., Verlag Editio Cantor, Aulendorf/Württ.
- Ruppert, H. Zur Kenntnis der Verbreitung des Taubencoccids Eimeria pfeifferi. Vet. Med. Diss., Berlin, 1925
- Ryley, J.F. in: The coccidia. Edited by Datus M. Hammond with Peter L. Long, University Park Press, Baltimore, 1973
- Sabrazutski, S. Zum Verlauf der Gentamycin-Konzentration im Serum und Gewebe bei der Taube. Vet. Med. Diss. München, 1983
- Schneider, D.
Ayeni, A.O.
Dürr, U. Sammelreferat: Zur physikalischen Resistenz der Kokzidienoocysten. Dtsch. Tierärztl. Wschr. 79, 545-569 und 626-633, 1972
- Schnitzer, R.J.
Lorenzo, W.F. de
Grunberg, E.
Russomanno, R. Chemotherapeutic studies with 2,4-Dimethoxy-6-sulfanilamido-1,3-diazine (Madribon). Proc. Soc. exp. Biol. N.Y. 99, 421-424, 1958
- Schole, J
Erbersdobler, H.
Tiews, J. Die Vitamine in: Lehrbuch der Veterinär-Physiologie, 6. Aufl., A. Scheunert/ A. Trautmann, Verlag Paul Parey, Berlin/ Hamburg, 1976

- Schumacher, G. Untersuchungen zur Therapie und Prophylaxe der Kokzidiose der Tauben.
Vet. Med. Diss. Hannover, 1983
- Scupin, E. Die Behandlung der Tauben-Kokzidiose mit Amprolium. Dtsch. Tierärztl. Wschr. 73, 35-37, 1966
- Šimunek, J. Tierartspezifischer und altersgerechter Einsatz von Sulfonamiden. Mh. Vet. Med 33, 812-814, 1978
- Soulsby, E.J. Helminths, arthropods and protozoa of domesticated animals.
Ed. Baillière, Tindall&Casell, London 1968
- Spinelli, J.S. Drugs in veterinary practice.
Enos, L.R. The C. V. Mosby Company, 1978
- Srivastava, H.K. The morphology of the schizogonous stages of *Eimeria labbeana* Pinto 1928, a parasite of the common pigeon, *Columba livia*.
Ind. J. Vet. Sci. 36, 221-226, 1966
- Srivastava, H.K. A morphological study of the exogenous stages of *Eimeria labbeana*, a parasite of the common pigeon, *Columba livia*.
Ind. J. Vet. Sci. 37, 78-86, 1967
- Stowe, C.M. The pharmacologic properties of sulfadimethoxine in dairy cattle.
Sisodia, C.S. Am. J. Vet. Res. 24, 525-536, 1963
- Then, R. Mechanismus der bakteriziden Wirkung von Folantagonisten.
Zbl. Bakt. Hyg., 1.Abt Orig. A 228, 273-277, 1974
- Tschudi, P. Elimination, Plasmaproteinbindung und Dosierung einiger Sulfonamide. I. Pferd.
Zbl. Vet. Med. A, 19, 851-861, 1972
- Tschudi, P. Elimination, Plasmaproteinbindung und Dosierung einiger Sulfonamide. II. Untersuchungen beim Rind. Zbl. Vet. Med. A, 20, 145-154, 1973

- Tschudi, P. Elimination, Plasmaproteinbindung und Dosierung einiger Sulfonamide. III. Untersuchungen beim Schwein. Zbl. Vet. Med. A, 155-165, 1973
- Tsunoda, K. Drug-resistant chicken coccidia (*Eimeria tenella*) and experimental treatment of chickens infected with them.
Nat. Inst. Anim. Hlth. Quart. 133-141, 1963
- Ullrich, W. Blutspiegelbestimmungen mit dem Sulfonamid Ro-4-0517 Sulfadimethoxin.
Wien. Tierärztl. Mschr. 50, 529-542, 1963
- Varghese, T. Fine structure of the endogenous stages of *Eimeria labbeana*. 1. the first generation Merozoites. J. Protozool. 22, 66-71, 1975 a
- Varghese, T. The fine structure of the endogenous stages of *Eimeria labbeana*. 2. Mature macrogamonts and young oocysts. Z. Parasitenk. 46, 43-51, 1975 b
- Varghese, T. The fine structur of the endogenous stages of *Eimeria labbeana*. 3. Feeding organelles.
Z. Parasitenk. 49, 25-32, 1976 a
- Varghese, T. The fine structur of the endogenous stages of *Eimeria labbeana*. 4. Microgametogenesis.
Z. Parasitenk. 50, 227-235, 1976 b
- Varghese, T. Fine structure of the endogenous stages of *Eimeria labbeana*. 5. Schizonts and merogony, with special reference to the rhoptry-microneme system. J. Protozool. 24, 376-382, 1977
- Vindevogel, H.
Duchatel, J.P. Les principales maladies parasitaires du pigeon.
Ann. Méd. Vét. 123, 85-92, 1979
- Vogel, K. Taubenkrankheiten. Aus der Reihe: Die Taube (3. Aufl.). Berlin: VEB Deutscher Landwirtschaftsverlag, 1983
- Walter, A.M.
Heilmeyer, L. Antibiotika-Fibel. Antibiotika und Chemotherapeutika, 3. Aufl., 1969, Georg Thieme Verlag, Stuttgart

Welsh, M. et al.

The fate of 1/2 gr/lb body weight of seven
sulphonamides in seven animal species.
Proc. An. Meeting U.S. Livestock Sanitary Assoc.
50, 213-234, 1946

8.	<u>Abkürzungsverzeichnis und Umrechnungsschlüssel</u>
ccm	- Kubikzentimeter
g	- Gramm
GW	- Grenzwert von 50 µg Sulfonamid pro ml Blut
h	- Stunde
HWZ	- Halbwertszeit
i.m.	- intramuskulär
IUC	- infected, unmedicated control
LD50	- Dosis, die 50% der Tiere einer Gruppe tötete
mal g	- Wievielfaches der Erdbeschleunigung
mg/dl	Milligramm pro 100 Milliliter,
mg%	- 1 mg pro 100 ml entspricht 10 µg/ml
mg/kg KGW	- Milligramm pro Kilogramm des Körpergewichts
min.	- Minuten
n	- Anzahl der Tiere
nm	- Nanometer
p.appl.	- post applicationem
p.inf.	- post infectionem
p.inj.	- post injectionem
ppm	- parts per million, entsprechend Milligramm pro Kilogramm bzw. Zehntausendstel Prozent
s	- Standardabweichung
SDM-Na	- Sulfadimethoxin-Natrium
U/min	- Umdrehungen pro Minute
V	- Variationskoeffizient
Vol%	- Volumenprozent
$\bar{x}$	- Mittelwert, arithmetischer
µm	- Mikrometer
µg/g	- Mikrogramm pro Gramm
µg/ml	- Mikrogramm pro Milliliter

Herrn Prof. Dr. J. Kösters danke ich herzlich für die Überlassung des Themas und die jederzeit gewährte Unterstützung bei der Durchführung und Auswertung der Untersuchungen.

Frau Dr. Dr. habil. H. Gerlach danke ich für die freundliche Unterstützung bei der Auswertung der histologischen Untersuchungen.

Herrn Dr. J.R. Jakoby danke ich für die Betreuung der Arbeit

Allen Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern und allen Doktorandinnen und Doktoranden danke ich herzlichst für die stets gewährte, freundliche Hilfe.

Für die Überlassung der Präparate danke ich den Firmen Hoffmann-La Roche
MSD-Agvet Therapogen-Werk und
Vemie Veterinär Chemie GmbH .

Vor allem den Ungenannten möchte ich herzlichst danken.

Lebenslauf

Name	Jochen vom Bruch
Geburtsdatum	24. Mai 1955
Geburtsort	Köln
Familienstand	verheiratet seit Juni 1984
Schulen	1962 - 66 Volksschule Köln 1966 - 74 Schiller-Gymnasium Köln
Abitur	6.6. 1974
Studium	1974 - 76 Agrarwissenschaft an der Universität Bonn seit November 1977 Tiermedizin an der Ludwig-Maximilians-Universität München
Staatsexamen	Januar 1983
Approbation	März 1983
Assistenz	Juli 1983 - Juni 1984 angestellt als Assistent bei einem FTA f. Kleintiere
Promotion	seit August 1984 mit der Anfertigung einer Dissertation am Institut für Geflügelkrankheiten der Ludwig-Maximilians-Universität München beschäftigt

